

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Pediatría**



**TESIS DOCTORAL**

**Efectos adversos de fármacos antirretrovirales en  
cohorte de niños hijos de gestante VIH positiva:  
transmisión vertical, efectos adversos de fármacos  
antirretrovirales, malformaciones congénitas y  
desarrollo ponderoestatural en una cohorte de niños  
expuestos y no infectados hijos de gestante VIH  
positiva**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María Fernández Ibieta**

Directores:

**Manuel Moro Serrano y José Tomás Ramos Amador**

**Madrid, 2011**

ISBN: 978-84-695-0742-1

© María Fernández Ibieta, 2011

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**EFFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS  
ANTIRRETROVIRALES EN UNA COHORTE DE NIÑOS HIJOS  
DE GESTANTE VIH POSITIVA**

**TRANSMISIÓN VERTICAL, EFECTOS ADVERSOS DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES,  
MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y DESARROLLO PONDEROESTATURAL EN UNA COHORTE  
DE NIÑOS EXPUESTOS Y NO INFECTADOS HIJOS DE GESTANTE VIH POSITIVA**

**Dirigida por :**

**Prof. Dr. Manuel Moro Serrano y Dr. José Tomás Ramos Amador**

**TESIS DOCTORAL**

**María Fernández Ibieta**

**Madrid, Marzo 2011**

## **INDICE**

<b>LISTA DE ABREVIATURAS USADAS.....</b>	<b>PÁGINA 6</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>1.- Fisiopatología del VIH.....</b>	<b>11</b>
<b>2.- Epidemiología de la infección por VIH.....</b>	<b>17</b>
<b>3.- Historia de la prevención de la Transmisión Vertical.....</b>	<b>19</b>
<b>4.- Prevencion de la Transmisión Vertical.....</b>	<b>21</b>
<b>5.- La PTV en países en vías de desarrollo.....</b>	<b>27</b>
<b>6.- Toxicidad del tratamiento AR en el RN.....</b>	<b>29</b>
<b>7.- Teratogenicidad del tratamiento AR en el RN.....</b>	<b>32</b>
<b>8.- Efectos del TAR en el desarrollo ponderoestatural.....</b>	<b>34</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>40</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
<b>1.- Parte I Análisis de casos de Transmisión Vertical.</b>	
<b>Características generales de gestantes y niños .....</b>	<b>47</b>
<b>1.1.- Transmisión Vertical.....</b>	<b>47</b>
<b>1.2.- Características generales de la población.....</b>	<b>52</b>
<b>2.- Parte II. Anemia y Neutropenia .....</b>	<b>55</b>
<b>2.1 Anemia.....</b>	<b>55</b>
<b>2.2 Neutropenia.....</b>	<b>60</b>
<b>3.- Parte III. Exposición a antirretrovirales y toxicidad</b>	
<b>mitocondrial .....</b>	<b>64</b>
<b>3.1.- Ácido láctico.....</b>	<b>64</b>
<b>3.2.- Transaminasas.....</b>	<b>66</b>
<b>3.3.- Amilasa.....</b>	<b>69</b>

<b>4.- Parte IV. Malformaciones congénitas. ....</b>	<b>PÁGINA 71</b>
<b>4.1- Descripción de las malformaciones congénitas.....</b>	<b>71</b>
<b>4.2.- Teratogenicidad de los AR.....</b>	<b>76</b>
<b>5.- Parte V. Exposición a antirretrovirales y desarrollo</b>	
<b>ponderoestatural .....</b>	<b>79</b>
<b>5-1.- Peso al nacimiento en la población general.....</b>	<b>79</b>
<b>5.2.- Peso al nacimiento en no prematuros.....</b>	<b>82</b>
<b>5-3.- Desarrollo ponderoestatural.....</b>	<b>84</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>92</b>
<b>1.- Parte I Análisis de casos de Transmisión Vertical .....</b>	<b>93</b>
<b>2.- Parte II. Anemia y Neutropenia .....</b>	<b>99</b>
<b>2.1 Anemia.....</b>	<b>99</b>
<b>2.2 Neutropenia.....</b>	<b>101</b>
<b>3.- Parte III. Exposición a antirretrovirales y toxicidad</b>	
<b>mitocondrial en la Cohorte FIPSE.....</b>	<b>103</b>
<b>3.1.-Hiperlactatemia.....</b>	<b>103</b>
<b>3.2.-Hipertransaminasemia.....</b>	<b>104</b>
<b>3.3.- Hiperamilasemia .....</b>	<b>105</b>
<b>4.- Parte IV. Malformaciones congénitas.....</b>	<b>107</b>
<b>4.1 Descripción de las Malformaciones Congénitas</b>	
<b>y prevalencia.....</b>	<b>107</b>
<b>4.2 Teratogenicidad del TAR.....</b>	<b>111</b>
<b>5.- Parte V. Exposición a TAR y desarrollo ponderoestatural....</b>	<b>113</b>
<b>5.1 Peso al nacimiento.....</b>	<b>113</b>

5.2 Desarrollo ponderoestatural.....	PÁGINA	115
6.- Limitaciones del Estudio .....	”””	118
CONCLUSIONES.....	“”	120
BIBLIOGRAFIA.....	”””	124
ANEXOS.....	”””	144
ANEXO 1 (Cuaderno de recogida de datos de la madre y el niño)	“”	145
ANEXO 2 (Clasificación de la gravedad de alteraciones de Laboratorio/acontecimientos adversos según la puntuación del ACTG modificada).....	”””	156
ANEXO 3 (Cronograma de seguimiento clínico y analítico del niño)	“”	158

## **ABREVIATURAS USADAS**

ABC.- Abacavir

ADN.- Ácido Desoxirribonucleico

APR.- Antiretroviral Pregnancy Registry

ARN.- Acido Ribonucleico

AZT.- Zidovudina

CDC.- Center for Disease Control

CIA.- Comunicación Interauricular

CIV.- Comunicación Interventricular

CMV.- Citomegalovirus

CV.- Carga Viral

DDI.- Didanosina

DS.- Desviación Estandar

D4T.- Estavudina

DT.- Desviación Típica

EFV.- Efavirenz

EUROCAT.- Registro Europeo de Malformaciones Congénitas

FDA.- Food and Drug Administration

FIPSE.- Fundación de Investigación y Prevención del SIDA en España

GeSIDA.- Grupo español de SIDA

GOT.- Glutamato Transaminasa

GPT.- Glutamina Transaminasa

Gp.- Glucoproteína

Hb.- Hemoglobina

HSH.- Hombres que tienen Sexo con Hombres

IDV.- Indinavir



IP.- Inhibidor de la Proteasa

ITIAN.- Inhibidor de la Transcriptasa Inversa Análogo a Nucleósido

ITINAN.- Inhibidor de la Transcriptasa Inversa No Análogo a Nucleósido

Iv.- Intravenoso

KAL.- Kaletra

MC.- Malformaciones Congénitas

MEM.- Minor Errors of Morfogenesis

NFV.- Nelfinavir

NVP.- Nevirapina

PACTG.- Pediatric AIDS Clinical Trials Group (Grupo de Ensayos Clínicos pediátricos de SIDA)

PC.- Perímetro Craneal.

PRN.- peso Recien Nacido

PTV.- Prevención de la Transmisión Vertical

RIQ.- Rango Intercuartil

RM.- Retraso Mental

RN.- Recién nacido

RTV.- Ritonavir

SIDA.- Síndrome de Inmunodeficiencia Humana

SAQ.- Saquinavir

TAR.- Tratamiento Antirretroviral

TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

TI.- Transcriptasa Inversa

TGV.- Transposición Grandes Vasos

TNV.- Tenofovir

TT.- Tercer Trimestre

3TC.- Lamivudina

TV.- Transmisión Vertical

UDVP.- Usuarios de Drogas por Via Parenteral.

VHC.- Virus Hepatitis C

VIH.- Virus de la Inmunodeficiencia Humana

WITS.- Women and Infants Transmission Study

## **INTRODUCCIÓN**

## **1.- Fisiopatología del VIH**

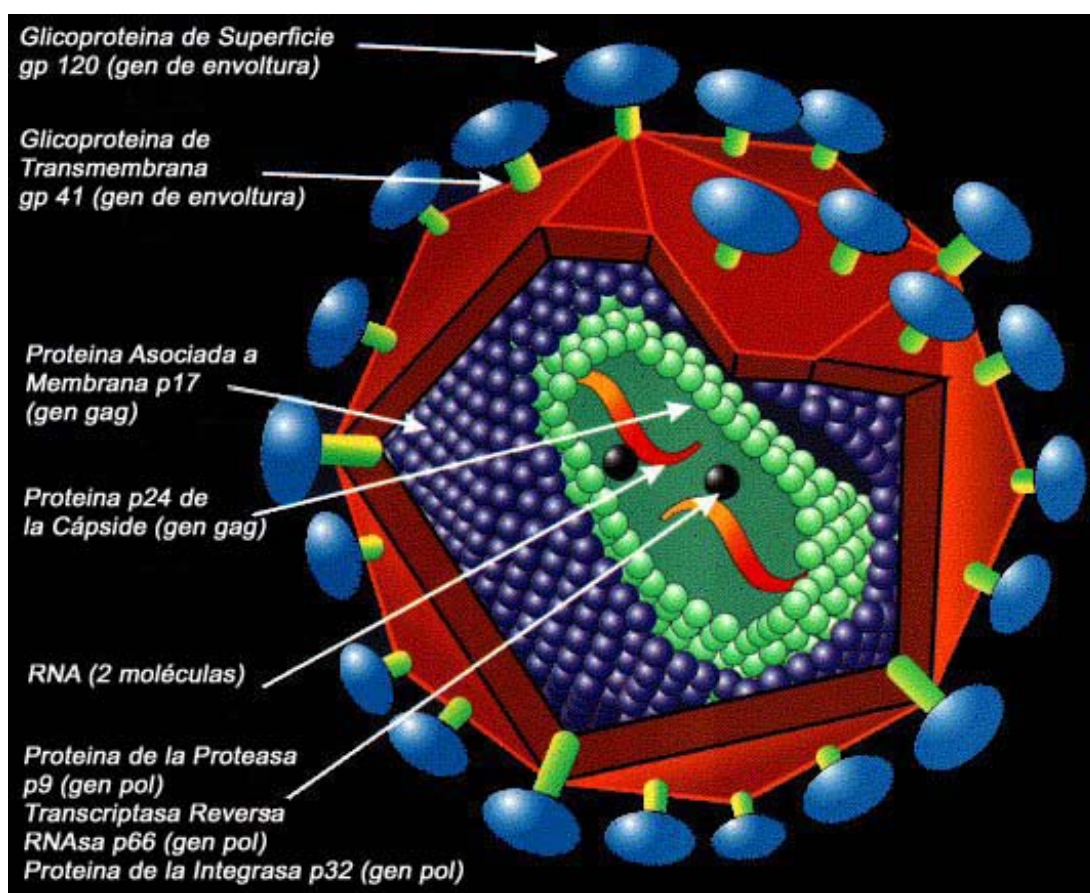
El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus ARN, descubierto en 1983, que produce el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA) y cuyo único reservorio es el hombre<sup>1-3</sup>. El VIH-1 es una partícula esférica de 80 a 100 nm, con una estructura en tres capas, que contiene:

1.- Dos hebras completas de ARN mas la nucleoproteína y las enzimas víricas    2.- Una cápside icosaédrica

3.- Una envoltura derivada de la célula huésped, donde se insertan las glicoproteínas (entre ellas gp 120 y gp 41, antes empleadas para detectar la infección del virus, por ser antígenos de superficie) y los antígenos de histocompatibilidad de clases I y II<sup>1-3</sup>. Figura 1

Los viriones de VIH contienen, además de otras proteínas, una enzima, la transcriptasa inversa (TI) capaz de convertir su ARN en ADN e integrarlo en la maquinaria de replicación de la célula humana, produciendo de nuevo ARN mensajero, que se traducirá finalmente en las estructuras y proteínas del virus, que se ensambla en el interior de la célula infectada, produciendo su lisis y la liberación de nuevos viriones, mediante gemación a través de la membrana celular<sup>1</sup>. Otras proteína importante es la proteasa, necesaria en el proceso de postraducción de proteínas virales, y la integrasa, necesaria para ensamblar el ADN viral en el de la célula huésped<sup>1</sup>.

**FIGURA 1. ESTRUCTURA DEL VIRUS VIH-1**



El VIH infecta a células de la estirpe monocito-macrófago que contengan el receptor CD4 y fundamentalmente a los linfocitos CD4 + (o “helper”), produciendo su destrucción paulatina y progresiva a lo largo de meses y años, lo que ocasiona una inmunodeficiencia celular adquirida e infecciones por organismos oportunistas, que conlleva a la muerte del individuo afecto<sup>1-4</sup>.

Los VIH, al igual que otros virus ARN y debido a los errores de la transcriptasa inversa, generan, al replicarse en el huésped, una mezcla de variantes genéticas muy relacionadas, que se denominan *quasiespecies*, algunas inviables, si bien entre las copias que sobreviven se acaba produciendo gran heterogeneidad<sup>1</sup>. Esta alta tasa de mutaciones (se estima en un nucleótido por cada  $10^4$  ó  $10^5$  nucleótidos y copia de la cadena del ARN) dificulta el desarrollo de una inmunidad eficaz frente a un antígeno concreto y por otro lado, puede conllevar al fracaso del

tratamiento con fármacos antirretrovirales (AR), ya que algunas *quasiespecies* podrían adquirir mecanismos de escape a la acción de los AR. Las mutaciones que confieren resistencia pueden existir en estas *cuasiespecies*, pero representan una proporción minoritaria de la población viral hasta que se ve sometida a la presión selectiva de un tratamiento antirretroviral (TAR) no completamente supresor. Así pues, el tratamiento conllevará que las variantes resistentes se conviertan en población dominante al cabo de semanas o meses si no se suprime la replicación viral. No todas las mutaciones tienen la misma importancia. Para cada fármaco existen unas llamadas “principales”, cuya presencia está estrechamente ligada a la aparición de resistencia y que reducen la eficacia biológica del virus (*fitness*) y otras “secundarias” que, en menor medida, también contribuyen a la resistencia y que, en general, actúan modificando la capacidad replicativa viral<sup>1</sup>.

Existen dos subtipos de VIH, el 1 y el 2 (siendo este minoritario y menos virulento). Entre el VIH-1 también existen varios subtipos (A-E), siendo el B el más prevalente en Europa y Estados Unidos<sup>1-4</sup>.

En la infección por VIH se distinguen tres periodos<sup>1-3</sup>:

1.- La primoinfección, durante la cual el virus se disemina extensamente por los órganos linfoides, y que se caracteriza por altos niveles de viremia o carga viral (CV). Dura entre dos a seis semanas en adultos y es asintomática o se acompaña de síntomas inespecíficos, similares a los de otras infecciones virales agudas. Su paso a infección crónica coincide con la aparición de anticuerpos contra el VIH

2.- La infección crónica asintomática de diez años de duración en adultos como media, se caracteriza por niveles de células CD4 + relativamente estables, aunque con tendencia a descender progresivamente. En esta fase la viremia descende en gran proporción, y puede

incluso hacerse indetectable por los métodos convencionales en algunos casos, pero el virus continúa su replicación en el tejido linfoide, pese a la presencia de anticuerpos neutralizantes y de linfocitos T citotóxicos contra los virus.

3.- Infección avanzada o SIDA: en ella los recuentos de CD4 son inferiores a 200 /microlitro, la replicación viral se acelera, la actividad de los linfocitos T citotóxicos anti VIH disminuye, se destruye la arquitectura linfática y sobrevienen las infecciones oportunistas.

Así, la clasificación de infección por VIH fue definida por los CDC<sup>3</sup> y viene dada por el cantidad neta y/o porcentaje de CD4 (estadios 1,2 ó 3) y las enfermedades oportunistas que se desarrollen<sup>1-4</sup>: desde alteraciones menores o “estadio N” a verdaderas infecciones oportunistas o enfermedades proliferativas: estadios A-leves, B-moderadas, C-graves. Existen listados de patologías, que las clasifican en cada uno de estos 4 estadios. Las enfermedades oportunistas más características del estadio C son la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (originalmente clasificado como protozoo aunque actualmente se clasifica como hongo unicelular), la tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, la encefalopatía por VIH, la meningoencefalitis por CMV, *Toxoplasma gondii* o *Cryptococcus neoformans*. Entre las enfermedades proliferativas definitivas de estadio C en un paciente infectado por VIH se encuentran entre otras el Sarcoma de Kaposi, el linfoma (Hodgkin o no Hodgkin) y el carcinoma de cervix. Entre las enfermedades que definen clásicamente un caso de SIDA en pediatría (estadio C) se encuentran la neumonía por *P. jirovecii*, la Neumonitis Intersticial Linfoide, la infección bacteriana recurrente, el síndrome de emaciación (“wasting” o caquexia) por VIH, la encefalopatía por VIH, la candidiasis esofágica y la infección diseminada por CMV<sup>2-4</sup>. La clasificación es distinta según se trate de adultos o niños, debido al distinto número de CD4 que existen en el lactante o niño pequeño. En general, actualmente, una infección oportunista del grupo “C” (estadios C1, C2 ó C3), define la categoría “SIDA”. En las tablas 1 y 2 se describen los distintos estadios.

**TABLA 1: GRADOS DE INMUNOSUPRESIÓN SEGÚN EDAD, NÚMERO TOTAL Y PORCENTAJE DE CD 4+ (CDC)<sup>3</sup>**

<b><u>EDAD</u></b>	<b><u>&lt; 12 MESES</u></b>	<b><u>1-5 AÑOS</u></b>	<b><u>&gt; 6 AÑOS (Y ADULTOS)</u></b>
<b><u>NO</u></b>	<b>&gt;1500 cel/ul</b>	<b>&gt;1000 cel/ul</b>	<b>&gt;500 cel/ul</b>
<b><u>INMUNODEPRESION</u></b>	<b>&gt;25%</b>	<b>&gt; 25%</b>	<b>&gt; 25%</b>
<b><u>(ESTADIO 1)</u></b>			
<b><u>INMUNODEPRESION</u></b>	<b>750-1499 cel/ul</b>	<b>500-999 cel/ul</b>	<b>200-499 cel/ul</b>
<b><u>MODERADA</u></b>	<b>15-25%</b>	<b>15-25%</b>	<b>15-25%</b>
<b><u>(ESTADIO 2)</u></b>			
<b><u>INMUNODEPRESION</u></b>	<b>&lt; 750 cel/ul</b>	<b>&lt;500 cel/ul</b>	<b>&lt;200 cel/ul</b>
<b><u>GRAVE</u></b>	<b>&lt;15%</b>	<b>&lt;15%</b>	<b>&lt;15%</b>
<b><u>(ESTADIO 3)</u></b>			



**TABLA 2: CATEGORÍAS CLÍNICAS E INMUNOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR  
VIH (CDC) <sup>3</sup>**

<b><u>CONDICIÓN</u></b>	<b><u>N:</u></b>	<b><u>A: SIGNOS Y</u></b>	<b><u>B: SIGNOS Y</u></b>	<b><u>C: SIGNOS Y</u></b>
<b><u>INMUNOLÓGICA</u></b>	<b><u>ASINTOMÁTICOS</u></b>	<b><u>SINTOMAS</u></b>	<b><u>SINTOMAS</u></b>	<b><u>SINTOMAS</u></b>
		<b><u>LEVES</u></b>	<b><u>MODERADOS</u></b>	<b><u>GRAVES</u></b> <b><u>(SIDA)</u></b>
<b><u>NO</u></b> <b><u>INMUNODEPRESION</u></b> <b><u>(ESTADIO 1)</u></b>	<b>N1</b>	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
<b><u>INMUNODEPRESION</u></b> <b><u>MODERADA</u></b> <b><u>(ESTADIO 2)</u></b>	<b>N2</b>	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
<b><u>INMUNODEPRESION</u></b> <b><u>GRAVE</u></b> <b><u>(ESTADIO 3)</u></b>	<b>N3</b>	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

Desde el inicio de la epidemia en los años 80, se describieron varias formas de transmisión del virus: parenteral, a través de la sangre y hemoderivados, y sexual, (a través de las mucosas genitales, tanto en heterosexuales como homosexuales). Posteriormente se descubrió el riesgo de la transmisión durante la gestación, o transmisión vertical (TV), así como la transmisión a través de la lactancia materna<sup>1-4</sup>.

Existen seis grupos fundamentales de fármacos antirretrovirales<sup>1</sup>:

1) Los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos a Nucleósidos (ITIAN):  
*zidovudina, lamivudina, didanosina, estavudina, emtricitabina, abacavir*, (y el análogo de Nucleótido *tenofovir*)

2) Los Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No Análogos a Nucleósidos (ITINAN): *efavirenz, nevirapina*

3) Los Inhibidores de la Proteasa (IP): *amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir, indinavir, ritonavir, tripanavir, darunavir*, etc. Estos fármacos se formulan habitualmente potenciados, es decir, combinados con ritonavir (un IP) como inhibidor del Cyt P450, lo cual aumentan sus niveles plasmáticos

4) Inhibidores de la Fusión (del virus a la célula huésped) : T-20 (*enfuvirtida*)

5). Antagonistas del Correoceptor CCR5 (bloquean la entrada del VIH).- *maraviroc*

6) Inhibidores de la Integrasa .- *raltegravir, elvitegravir*

Los tres últimos grupos se emplean únicamente como tratamiento de rescate, teniendo unas indicaciones muy limitadas en pediatría.

## **2.- Epidemiología de la infección por VIH**

Se estima que en los primeros meses de 2010 existían unos 33,3 millones de personas infectadas por VIH, dos tercios de los cuales vivían en África subsahariana (de ellos, solo unos 5,2 millones recibían tratamiento a finales del año 2009)<sup>6</sup>. La mitad de los infectados son mujeres (la mayoría de las cuales se sitúan en el rango de edad conocida como “edad reproductiva”), y 2,5 millones eran niños menores de 15 años. Las mujeres en edad reproductiva tienen un alto riesgo de transmitir a sus hijos la infección por VIH. A lo largo de 2009, unos 370.000 niños se infectaron por VIH y unos 260.000 fallecieron por SIDA<sup>6,7</sup>. Esto implica más de 1000 nuevas infecciones en niños diariamente, la mayoría de las cuales tienen lugar en África, donde se encuentra el 90% de los niños infectados por el VIH, estimados en más de dos millones. En los primeros meses de 2010, la Organización Mundial de la Salud estimaba que unos 5,2 millones de personas en el mundo estaban recibiendo tratamiento antirretroviral<sup>6,7</sup>. Las

mayores prevalencias de VIH se hallan en países como Swazilandia y Sudáfrica, llegando hasta el 24% de la población global en estos dos países<sup>6</sup>. El principal modo de transmisión en el niño es a través de la transmisión vertical o transmisión de madre a hijo durante la gestación, parto o lactancia. Antes del desarrollo de intervenciones eficaces para reducir la tasa de transmisión vertical del VIH, las tasas estimadas de TV eran de 15-25% entre la descendencia de madres de Europa Occidental y EEUU en las que se evitaba la lactancia materna y de 25%-40% entre los hijos de madre VIH + que recibían lactancia materna en África subsahariana<sup>6,7</sup>.

Según las notificaciones recibidas hasta el 30 de junio de 2009 en el Registro Nacional de Casos de Sida que elabora el Ministerio de Sanidad, se estima, que en 2009 se diagnosticaron en España 1.340 casos de SIDA<sup>8</sup>. Tras alcanzar su cénit a mediados de la década de los 90, el número de casos notificados de SIDA ha experimentado un progresivo declive, de forma que los notificados en 2008 suponen un descenso del 80,1% respecto a los notificados en 1996, año previo a la generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad<sup>8</sup>. Respecto a la prevalencia de la infección por VIH, existe un número importante de estudios poblacionales sobre la seroprevalencia en nuestro país. En población general española la seroprevalencia es inferior al 0,5% en diversos estudios realizados<sup>8,9</sup> (una estimación en torno a 150.000 adultos, según el informe de 2008 de la oficina regional de la ONU<sup>10, 11</sup>). En inmigrantes la seroprevalencia depende fundamentalmente del origen de la población estudiada, así en subsaharianos es del 4%, en latinoamericanos del 2,1% y en europeos del este, del 1,4%<sup>8,9</sup>. El Ministerio de Sanidad también aporta datos de casos de infección por VIH, pero se basan en notificaciones voluntarias, por lo que estas cifras son estimaciones muy aproximadas y estarían muy por debajo de las reales: en ese año, 2008, se notificaron 1583 nuevos diagnósticos de VIH en el total de las CCAA (de las cuales el 23% eran mujeres<sup>8, 9</sup>), siempre según el Registro Nacional. La categoría de transmisión heterosexual fue la más frecuente (41,8%), seguida por la

de hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), que supone un 38,8%, y la de usuarios de drogas por vía parenteral, (UDVP), que sumó un 9,2%. La mayoría de los diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas españolas (63%)<sup>8,9</sup>. En 2008 se estimó, en un estudio realizado en 8 comunidades autónomas, una prevalencia en mujeres gestantes en nuestro país del 0,13%<sup>11</sup>.

### **3.- Historia de la prevención de la Transmisión Vertical**

Poco después de ser descrito el Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana (SIDA) en 1981, y poco antes de descubrirse el VIH, se postuló la posibilidad de la transmisión vertical. Una serie de casos publicada en 1984 en *Pediatrics* describía tres lactantes hijas de una usuaria de drogas intravenosas, con características clínicas e inmunológicas de SIDA<sup>5</sup>, dos de las cuales fallecieron como consecuencia de una neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. En la discusión, los autores describen que “hay razones suficientes para sospechar que estas lactantes padecieron un síndrome similar a lo que se describe como SIDA en los adultos”, especulando una nueva vía de transmisión, la vertical, “a través de la exposición del virus en la placenta o el canal del parto”. Hoy en día es bien sabido que la transmisión vertical (TV) de VIH puede ocurrir intraútero como resultado de una exposición fetal al virus a través de la placenta o del líquido amniótico, durante el parto por contacto directo con la sangre o secreciones cervicales o vaginales; y postnatalmente a través de la lactancia materna<sup>5, 6,12-15</sup>. Los principales factores de riesgo para la transmisión materno-fetal (vertical) son los siguientes<sup>5, 6, 12-15</sup>

1.- De la madre: Carga Viral (CV) elevada, excreción de virus alta en las secreciones vaginales/cervicales; CD4 maternos bajos, úlceras o soluciones de continuidad en la mucosa y tracto genital

2.- Del recién nacido (RN) .- Prematuridad (< 34 semanas)

3.- De la exposición en el parto.- parto vaginal con amniorrexis prolongada (> 4 horas), corioamnionitis, procedimientos invasivos (amniocentesis, monitorización invasiva)

4.- Periparto.- Lactancia materna, lactancia mixta, patología mamaria como mastitis, grietas del pezón, etc

5.- Del virus.- *fitness* del virus, tipo de virus (menor TV en VIH-2)

Desde que se describiera la transmisión vertical en los años 80, se han desarrollado numerosos avances en la Prevención de la Transmisión Vertical (PTV). El principal trabajo se conoce como el protocolo 076, del Grupo de Ensayos Clínicos sobre SIDA Pediátrico (PACTG 076, de las siglas en inglés). En este estudio, se descubrió como la TV puede reducirse en dos tercios con un tratamiento consistente en zidovudina (AZT, el primer ITIAN descubierto) previa al parto, durante el mismo y al lactante durante las primeras 6 semanas<sup>16</sup>. Este estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo reunió a 477 madres infectadas con VIH desde abril de 1991 a diciembre de 1993. Los criterios de inclusión fueron: mujeres con gestaciones entre la semana 14 y la 34, conteo de linfocitos CD4 mayor a 200, y sin historia previa de toma de Tratamiento Antirretroviral (TAR). La proporción de lactantes infectados a los 18 meses de vida en el brazo de AZT fue de 8,3%, comparado con el 22,5% grupo control (placebo), correspondiente a una reducción relativa del riesgo de transmisión vertical del 67%. Hoy en día, el empleo de AZT es aún parte importante de las estrategias de reducción del riesgo de TV, habitualmente incluido en el Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA). Éste consiste en la administración simultánea de 3 o más fármacos antiretrovirales, estrategia que se emplea tanto en el tratamiento de la infección por VIH en el adulto, el niño y en la mujer embarazada para prevención de la TV en los países con recursos económicos suficientes<sup>5, 6, 12-15, 17-23</sup>. Con el empleo de TARGA, y otras medidas que se discutirán después, la tasa de TV es actualmente inferior al 2%<sup>5, 6, 12-15, 17-23</sup>. El empleo de TARGA no es habitual en los países en

vías de desarrollo, debido al coste prohibitivo, complejidad y duración del tratamiento, así como la dificultad añadida de reclutar a las gestantes en las primeras semanas de la gestación.

En 1985, el Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC), editó las primeras recomendaciones para el cribado de VIH en mujeres gestantes consideradas entonces como de alto riesgo (prostitución, drogadicción y otros), aconsejando el retraso del embarazo en estas mujeres hasta que se conocieran más datos sobre la prevención de la TV. Posteriormente, se hizo evidente que cribado basado en factores de riesgo no era suficiente, y tras los resultados del protocolo 076, los CDC desarrollaron nuevas recomendaciones<sup>17</sup>. En 1995, los principales servicios de salud pública en Europa y EEUU aconsejaban ya el cribado universal de VIH en la gestante<sup>17</sup>, y en 2001, el servicio de salud pública de EEUU enfatizaba esta recomendación como parte del cuidado antenatal rutinario en la mujer embarazada<sup>17, 20</sup>

#### **4.- Prevención de la Transmisión Vertical**

En 2005-2008, se revisaron nuevamente las recomendaciones sobre el cribado de la infección por VIH en la gestante (de la Academia Americana de Pediatría<sup>17, 22, 23</sup>, la guía Británica<sup>21</sup>, la guía del Plan Nacional sobre el SIDA y el GESIDA en España<sup>18-19</sup>), de manera que el sistema ahora vigente en la mayoría de los sistemas de salud de EEUU y Europa consiste en un sistema de “opt-out”, o declinación de consentimiento informado, de manera que el test se realiza rutinariamente sin necesidad de solicitar consentimiento escrito a la gestante, informándole previamente y siendo ésta quien ha de solicitar la no realización de dicho cribado si así lo desea.

Habitualmente, en España el cribado de la infección por VIH en la mujer embarazada se realiza en el primer trimestre de la gestación, aunque las recomendaciones tanto españolas como europeas y americanas<sup>22-23</sup> recomiendan realizar el test también en el último trimestre de la gestación si existe alguna de estas condiciones:

1.- Gestantes procedentes de ámbitos con alta prevalencia de VIH en mujeres de entre 15 y 45 años (áreas con > 17 casos por 100.000 personas-año. Se ha demostrado que esta estrategia es coste-efectiva y produce mejoras en la PTV

2.- Gestantes de centros sanitarios con una prevalencia de VIH en mujeres embarazadas de uno por mil.

3.- Gestantes pertenecientes a grupos de riesgo (prostitutas, usuarias de drogas parenterales, parejas de personas con infección por VIH, gestantes con más de una pareja sexual durante la gestación o gestantes con una Enfermedad de Transmisión sexual diagnosticada durante la gestación)

4.- Gestantes con clínica de primoinfección por VIH

Rutinariamente, el cribado de infección por VIH en la gestación consiste en la búsqueda de anticuerpos frente al virus en el primer trimestre de la gestación (y en el tercero si está indicado). En caso de gestación no controlada, y en algún momento cercano al parto, se recomienda realizar un test “rápido”, lo que permitiría realizar algún tipo de intervención, dependiendo de lo avanzado de la gestación o el parto<sup>18-23</sup>

Una vez diagnosticada la infección por VIH en el control de la gestante, es actualmente aconsejado realizar un test de resistencia previo al inicio del TARGA, e iniciar el tratamiento con los resultados de dicho test de resistencias, siempre que sea posible<sup>19</sup>. Se recomienda, como se ha definido previamente, el empleo de TARGA a partir del segundo trimestre de la gestación<sup>18- 23</sup>.

Dicho tratamiento ha demostrado conseguir disminuir la CV plasmática de la madre, uno de los principales factores de riesgo para la TV. Actualmente, y debido a las dudas concernientes a la teratogenicidad del tratamiento antirretroviral, se aconseja retrasar el inicio del TAR al segundo trimestre, o interrumpirlo durante el primero, evitando sobremanera ciertos fármacos como el Efavirenz, (con potencial asociación a efectos teratogénos) y la Nevirapina en gestantes con  $CD4 > 250/\text{microlitro}$  (por su potencial hepatotoxicidad en la mujer embarazada)<sup>18, 19, 22</sup>. Esta indicación tiene una excepción: si la gestante necesita el tratamiento para su propia infección (según los criterios de tratamiento para adultos), y no exclusivamente para la PTV, el TARGA ha de ser mantenido o iniciado en el primer trimestre. El AZT debe formar parte del régimen TARGA por su demostrada eficacia en la PTV, salvo intolerancia, toxicidad o resistencia demostrada<sup>18-23</sup>. Otras medidas de la PTV consisten en la realización de cesárea, el empleo de AZT iv durante el parto, la administración de AZT al RN durante 4-6 semanas, y la lactancia artificial<sup>18-23</sup>.

La TV ocurre fundamentalmente durante el parto (60-70%), siendo menor durante la gestación a través de la placenta (20%) y a través de la lactancia (16%)<sup>1-3</sup>.

La cesárea programada en la semana 38, previo al inicio del trabajo de parto, ha demostrado reducir la TV a la mitad en comparación con el parto vaginal<sup>12-15</sup>. Un metanálisis de 15 estudios prospectivos de Europa y EEUU revisó los datos de más de 8000 parejas madre-hijo, y tras el ajuste de múltiples variables y posibles factores de confusión (incluyendo toma de TARGA o no, peso del RN y estadio de la madre), la probabilidad de la TV de VIH-1 fue menor en el grupo de madres que se sometieron a cesárea (previa a la amniorrexis), en comparación con otros métodos de parto (eficacia del 57%)<sup>5, 6, 13- 15, 18-23</sup>. El mecanismo subyacente asociado a la reducción de riesgo es la menor exposición del RN a la sangre y las secreciones vaginales y



cervicales contaminadas por VIH. Se especula también sobre si las “microtransfusiones” sanguíneas durante las contracciones uterinas en el parto vaginal influyen en un riesgo mayor de TV. Sin embargo, las recomendaciones actuales para practicar cesárea en una gestante VIH incluyen sólo a las madres que no han conseguido una reducción de CV menor a 1000 copias por microlitro con el tratamiento TARGA<sup>18-23</sup>, debido a la mayor morbilidad materno-fetal en el caso de parto por cesárea. Por ello, en aquellas madres con carga muy baja o indetectable, la decisión de practicar o no una cesárea debe de ser individualizada.

Durante el trabajo de parto, tras la amniorrexia o dos horas antes de la realización de la cesárea, se debe de administrar AZT intravenoso (2 mg/kg durante la primera hora y perfusión a 1 mg/kg en las horas sucesivas). La administración de AZT se debe de interrumpir tras el clampaje del cordón umbilical, no existiendo un máximo de duración del tratamiento iv<sup>18-23</sup>

La lactancia materna es una vía de TV, por lo que en países con recursos suficientes, se debe de evitar, recomendación vigente desde mediados de los 80<sup>5, 6, 13-15, 18-23</sup>

El virus puede estar libre en forma de ARN o en células (linfocitos o macrófagos, CD4+) presentes en la leche humana, aún incluso en madres que estén tomando TARGA.<sup>24</sup>

El RN debe recibir tratamiento con AZT oral durante 6 semanas (4 ó 6 semanas según las recomendaciones), a una dosis de 2 mg/kg cada 6 horas. Si es iv, la dosis es de 1,5 mg/kg, también cada 6 horas. Es necesario ajustar el intervalo entre dosis en caso de prematuridad (cada 12 horas en menores de 35 semanas de edad gestacional). Si la gestación no se ha controlado, la gestante no ha recibido TAR, el virus muestra alguna resistencia o la CV de la madre es alta en algún momento cercano al parto, se recomienda administrar algún otro fármaco AR al RN

durante el primer mes de vida.<sup>5, 6, 13- 15, 18-23</sup> Habitualmente, se emplean Lamivudina (3TC) y Nevirapina (NVP). En todo caso, se recomienda siempre iniciar el tratamiento del RN en las primeras 12 horas de vida. Iniciada más allá de las 36 horas de vida, el TAR parece no tener eficacia en la PTV.<sup>5, 13- 15, 18-23</sup> Al alta hospitalaria, la madre ha de disponer de la solución en jarabe de AZT o los fármacos que se consideren oportunos en cada caso, no siendo adecuado proporcionar exclusivamente las recetas<sup>22, 23</sup>.

Desde la implementación a partir de 1994 del régimen PACTG076, la terapia con Zidovudina (AZT) en la gestación, el parto mediante cesárea en los casos en los que se considera necesaria, la administración de AZT en el parto y al niño durante 6 semanas y la lactancia artificial, la TV se redujo al 2%.<sup>5, 6, 13- 15, 18-23</sup> Con la administración de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) durante la gestación, esta tasa se sitúa cercana al 1%. A pesar de la implementación de estas medidas en los servicios de salud españoles, aún hay casos de TV. Es siempre necesario analizar dichos casos y evaluar la carga que supone cada factor u “oportunidad perdida” en la prevención de la TV.

Se debe de realizar un seguimiento protocolizado al RN hasta descartar la infección por VIH debida a TV. Se aconseja realizar periódicamente test de detección de ARN (cuantitativo) o ADN (cualitativo) de VIH llamado “PCR de VIH” (test de amplificación de ácidos nucleicos mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa, en sus iniciales en inglés). El primer test de detección se debe realizar en las primeras 48 horas de vida del RN; ello permite definir la infección intraútero<sup>5, 13- 15, 18-23</sup>. También se recomienda realizar el mismo test a los 15 días de vida, a las 4-6 semanas y a los 3-4 meses. A partir del año de vida, se solicitarán test para detección de anticuerpos de VIH, y para definir la serorreversión o pérdida de anticuerpos, que habitualmente se produce antes a los 18 meses de vida. Hasta entonces, el niño no infectado hijo

de madre VIH + puede tener anticuerpos positivos para VIH, procedentes de la madre. Incluso en RN que reciben una combinación de AR para disminuir el riesgo de TV, el ADN para VIH es habitualmente positivo si el niño resulta infectado, aunque el resultado de la medición de ARN puede ser menor (el test ADN, cualitativo, indicará si hay o no infección y el test ARN, cuantitativo, es una medición de la CV del RN infectado). En ausencia de TAR, la sensibilidad y la especificidad del test ARN es ligeramente mayor que las del test ADN, por lo que ésta es la técnica que se utiliza habitualmente (*Amplicor*® o *Quantiplex*®). La sensibilidad de ambos test de amplificación de ácidos nucleicos, o PCR, mejora a partir de los 15 días de vida: la de un test de ADN a las 48 horas es de menos del 40%, pero sube al 93% a las dos semanas. En comparación, la sensibilidad del test de ARN es 40 y 90-100%, a las 48 horas y dos semanas, respectivamente<sup>20, 22, 23</sup>.

. El test de ARN es además, más sensible en los niños en los que se quiere descartar una infección por TV de un subtipo de virus VIH-1 no B, ya que el test de ADN de VIH no identifica infecciones por estos subtipos. Ambos test, tanto el que detecta ARN como el que detecta ADN, no identifican infecciones por VIH-2.<sup>20, 22, 23</sup>.

Si el primer test (el realizado en las primeras 48 horas de vida) resulta positivo, se interpreta como transmisión vertical intraútero, mientras que si el test se positiviza a partir de los 15 días de vida, la transmisión ha sido durante el parto o postparto en el caso de lactancia materna.<sup>20, 22, 23</sup>.

.  
La exclusión definitiva de la infección de VIH en un lactante expuesto perinatalmente se basa en<sup>18- 23</sup>.

- 1) Al menos dos test de PCR negativos (ARN o ADN), de muestras separadas, recogidas en el lactante de más de un mes de edad, en las que al menos una de ellas fue obtenida a una edad igual o superior a 4 meses de edad, o
- 2) Al menos 2 test de anticuerpos negativos, de diferentes muestras, obtenidas a una edad superior a 6 meses, y
- 3) Ninguna otra evidencia clínica o analítica de infección por VIH.

### **5) La PTV en países en vías de desarrollo**

En 2008, cerca del 50% de las gestantes VIH+ en el mundo pudieron recibir profilaxis ARV. La mayor parte de estas mujeres viven en el África subsahariana, a donde pertenecían los 8 países en los que la prevalencia en la población general de VIH era superior al 15%<sup>5-6, 25, 26</sup>. Los paquetes de medidas y regímenes TARGA son a menudo impracticables en estos países, por motivos económicos y también debido a la escasa cobertura de los servicios de salud alejados de las ciudades. Sin embargo, los esfuerzos para reducir la tasa de TV han sido considerables en los últimos diez años, así en Bostwana, se ha reducido la tasa de TV al 4%, y en Sudáfrica, la cobertura de los servicios de PTV subió del 15% en 2004 al 57% en 2006<sup>5, 6</sup>.

El avance más importante en la PTV en países en vías de desarrollo ha sido el hallazgo de que el régimen de “Nevirapina (NVP) en una sola dosis”, oral, puede ser eficaz<sup>5, 6, 25, 26</sup>. El estudio clave HIVNET 012 desarrollado en Uganda en 1999 propone, en realidad dos dosis de este ITINAN, la primera sería administrada a la madre durante el trabajo de parto, y la segunda, al RN en las primeras 72 horas de vida. En dicho ensayo, se comprobó una tasa de TV del 13% en el brazo que tomó Nevirapina, en comparación con un 25% en el brazo control, donde se seguía un régimen corto de AZT durante el parto y al RN durante una semana. En el año 2000 este régimen fue adoptado por la OMS para la PTV en países en vías de desarrollo y es

actualmente el más empleado en este ámbito <sup>5, 6, 25, 26</sup>. Poco después de su implementación masiva, quedó clara la facilidad con que se producían resistencias del virus a NVP en los tratamientos que precisaban las madres, o en PTV en gestaciones posteriores <sup>5, 6, 25- 27</sup>. Además también se demostró la superioridad del TARGA en la gestación, por lo que se ensayaron otras posibilidades, implementables en países en vías de desarrollo. Actualmente, el régimen sugerido por la OMS en este ámbito incluye NVP más AZT y otro ITIAN, la lamivudina (3TC). Este régimen, que consigue tasas de TV similares al TARGA, y disminuye el riesgo de adquisición de resistencias a la NVP, es el siguiente <sup>5, 6, 26</sup>:

- 1) AZT para la madre desde la semana 28 de la gestación
- 2) Durante el parto, AZT más NVP más Lamivudina (3TC)
- 3) Durante la primera semana postparto, AZT más 3TC
- 4) Para el RN: una dosis de NVP en las primeras 72 horas y una semana de AZT.

Otro tipo de medidas, como el lavado del canal vaginal o del RN con desinfectantes, no han demostrado eficacia <sup>6, 26, 28</sup>.

Por otro lado, la OMS sigue aconsejando la lactancia materna exclusiva en mujeres VIH+ hasta los 6 meses de edad del RN, dado que la lactancia artificial puede favorecer el desarrollo de otras enfermedades, respiratorias y digestivas, asociadas a una mortalidad mayor en los primeros 6 meses. Solo se aconseja lactancia artificial en situaciones en las que ésta es segura, económicamente sostenible y socialmente aceptable. <sup>5, 6, 13, 22, 23, 25, 26</sup>. Debido a la necesidad de lactancia materna en estos países, y a la demostración de la eficacia del TARGA durante el periodo de lactancia, la OMS recomienda actualmente TARGA durante el periodo de lactancia, si esto es factible.<sup>22</sup>

## **6.- Toxicidad del tratamiento AR en el RN**

Los fármacos AR se diferencian de la mayoría de otros nuevos agentes terapéuticos en que han sido ampliamente prescritos en ausencia de pruebas de seguridad para la gestante y el feto<sup>29</sup>. Así, aunque miles de mujeres han tomado TAR y TARGA para la PTV, existen limitados estudios en series amplias, que sean de calidad y duración suficiente, sobre la toxicidad y teratogénesis de estos fármacos<sup>29-32</sup>, a excepción del AZT, el más ampliamente prescrito y del que se tiene una información más duradera y persistente en el tiempo. Desde la implementación de estos tratamientos combinados, tanto durante la gestación como durante el periodo neonatal, existe preocupación sobre los efectos adversos en el recién nacido y el lactante.

El daño potencial al feto no solo depende del fármaco, sino de la dosis y del momento en la gestación en que se administre, de la interacción con otros fármacos y de la susceptibilidad tanto de la madre como del feto. Los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación afectan a los cuatro factores de los que depende la biodisponibilidad del fármaco: absorción, distribución, metabolismo y excreción<sup>29</sup>. La hiperémesis gravídica puede ser un obstáculo para la ingesta de AR, que de por sí pueden producir alteraciones gastrointestinales. La elevada cantidad de progesterona durante el parto produce enlentecimiento del vaciado gástrico y del tránsito intestinal. Por otra parte, el volumen en el que el fármaco se va a distribuir aumenta en una media de 8 litros durante el tercer trimestre, así como también aumenta el componente graso, variando el espacio de distribución tanto hidrofílico como lipofílico<sup>29,40</sup>. Un descenso por dilución en la albúmina sérica así como una inhibición competitiva con las hormonas esteroideas, produce una menor proporción de fármaco ligado a proteína, con lo que existe más fármaco libre. Por otro lado, durante la gestación, la actividad hepática de los distintos citocromos varía (aumenta o disminuye), y la función renal aumenta en un 25-50%, ocasionando un mayor aclaramiento del fármaco. Por ejemplo, entre un 25 y un 30% de mujeres con epilepsia padecen mayor número de crisis comiciales durante la gestación, debido a niveles subóptimos de

antiepilépticos durante la gestación<sup>29</sup>. Los estudios sobre la disponibilidad en la gestación de los fármacos AR son a menudo contradictorios y con frecuencia fallan a la hora de establecer la posología adecuada.

La seguridad de los fármacos durante la gestación es difícil de valorar. Los estudios preclínicos incluyen ensayos sobre carcinogénesis, mutagénesis y teratogénesis *in vitro* y en animales<sup>29-43</sup>. La extrapolación de los resultados de estos estudios preclínicos es a menudo inexacta: de 1200 teratógenos animales conocidos, sólo 30 han sido demostrados como teratógenos humanos<sup>29,31, 32</sup>. Los ensayos en animales con Efavirenz, Delavirdina e Hidroxiurea son concluyentes y constantes, por lo que estos tres agentes deberían evitarse durante la gestación<sup>29-43</sup>. Por otro lado, la terapia AR tiende a retrasarse más allá del primer trimestre, momento en el cual se producen las malformaciones congénitas<sup>29, 31, 32, 33, 35, 38</sup>. Los estudios aislados en niños son a menudo demasiado pequeños o de escasa duración como para detectar efectos adversos poco comunes. Por ello, se están llevando a cabo estudios en cohortes más amplias (la Perinatal Francesa<sup>35, 36</sup>, la americana Women and Infants Transmission Study WITS<sup>38-40</sup>, o el Estudio Colaborativo Europeo<sup>34</sup>), así como en el “Antiretroviral Pregnancy Registry”, (APR) el registro de antirretrovirales en la gestación, un estudio de fase IV (o postcomercialización)<sup>41, 42</sup>, financiado por la industria farmacéutica para recopilar información sobre los efectos tóxicos o teratogénicos relacionados a la exposición a TAR.

El Estudio Colaborativo Europeo publicó los resultados sobre efectos adversos en 2414 gestaciones de madres VIH +, entre 1985 y 2001, no encontrando una mayor prevalencia de teratogenicidad o bajo peso al nacimiento, pero sí se encontró una mayor tasa de prematuridad en los expuestos a IP<sup>34, 43</sup>. Sin embargo, un informe del WITS en 3266 gestantes reclutadas entre 1990 y 1998, no halla ninguna asociación entre exposición a TAR y riesgo de prematuridad o

bajo peso <sup>38-40</sup>. A pesar de la inconsistencia de los resultados, actualmente se reconoce la posibilidad de los IP de potencialmente elevar el riesgo de prematuridad <sup>31, 33, 37, 44, 45</sup>.

La eficacia del AZT en la prevención de la TV ha quedado demostrada, y su tolerancia a corto y medio plazo se considera buena, habiéndose asociado a anemia transitoria leve a moderada, tanto en la gestante como en el neonato y también a neutropenia pero se desconocen aún los efectos adversos a largo plazo <sup>29-47</sup>. Algunos fármacos análogos de nucleósidos, como el AZT, son mutagénicos *in vitro*. y también se ha comprobado que el AZT es mielosupresor *in vitro* de las líneas celulares hematopoyéticas y que, intraútero se incorpora al ADN de los leucocitos del feto, aunque se desconoce la persistencia y su significado biológico no está claro. Por otro lado, la infección por el VIH en la gestante puede afectar a los precursores hematopoyéticos fetales y potenciar el efecto mielosupresor del AZT. <sup>48-50</sup>

Otro efecto adverso de interés está relacionado con la habilidad de los ITIAN de inhibir la función mitocondrial. Su empleo a largo plazo puede producir depleción del ADN mitocondrial y toxicidad, aunque dichos efectos desaparecen al interrumpir el fármaco <sup>29, 31, 32, 33, 35</sup>. En la cohorte perinatal francesa se detectaron 8 casos de disfunción mitocondrial (acidosis láctica grave), en un grupo de 1754 niños no infectado hijos de madre VIH +. Dos de los 8 casos fallecieron. Los 8 lactantes habían sido expuestos a AZT (cuatro de ellos, en combinación con 3TC) <sup>31, 51</sup>. Estos resultados no fueron corroborados en otros estudios, incluyendo tres cohortes americanas (que incluyó más de 19.000 niños), una africana y otra tailandesa <sup>31, 34, 39, 40</sup>. Los estudios de la cohorte perinatal francesa describen efectos metabólicos con sintomatología neurológica relacionada a disfunción mitocondrial hasta en un 0,26% de los niños expuestos perinatalmente a TAR <sup>51</sup>, aunque en otras cohortes se encuentra exclusivamente elevación del lactato, sin repercusión clínica. <sup>30, 31, 34, 37, 39, 40, 43</sup>



Otro efecto adverso estudiado es la hepatotoxicidad asociada a nevirapina, (NVP, un ITINAN), efecto que ocurre habitualmente en las primeras semanas del tratamiento, incluyendo hepatitis colestásica y fallo hepático fulminante, aunque no se ha encontrado hepatotoxicidad en los regímenes de “Nevirapina en una dosis” empleados como PTV en países en vías de desarrollo. Esta toxicidad suele aparecer más frecuentemente en mujeres y en pacientes con contajes de CD4 altos, por lo que la NVP se desaconseja en gestantes con  $CD4 > 250$ .<sup>18,19, 33</sup>

### **7.- Teratogenicidad del tratamiento AR en el RN**

Muchos de los fármacos AR no han sido investigados de manera extensiva para descartar su potencial teratogenicidad, aunque al menos uno de ellos, Efavirenz (EFV), un ITINAN se ha asociado con defectos del cierre del tubo neural en ensayos en simios, cuando éstos han sido expuestos in-utero, y aunque, como se ha mencionado antes, los estudios en animales no son siempre predictivos del riesgo humano existen informes individualizados de defectos congénitos en recién nacidos, asociados al uso de este fármaco<sup>29, 31-33</sup>, por lo que en 2005 se clasificó como categoría “D” de seguridad, dentro de la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA). Asimismo, un estudio retrospectivo identificó un aumento de las malformaciones congénitas (MC) en hijos de madres VIH –positivas que habían recibido Tratamiento Antirretroviral (TAR) junto con antagonistas del ácido fólico (cotrimoxazol)<sup>29, 32</sup> Por otro lado, el potencial teratógeno del AZT, el antirretroviral más extensamente usado, ha sido descrito en ensayos en roedores, pero sólo cuando es usado a dosis 300 veces mayores de las indicadas. Además, se ha demostrado que el AZT se incorpora en el ADN de la placenta y de los linfocitos fetales. El AZT es considerado por ello dentro de la categoría “C” de seguridad, según la clasificación de la FDA (ver tabla 3).<sup>29, 31-33, 35</sup>

**TABLA 3. CATEGORIAS Y DESCRIPCIÓN DE LA SEGURIDAD DE FARMACOS EN LA GESTACION SEGÚN LA FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) (www.hivatis.org)**

<b>A</b>	Controles Adecuados y controlados no demuestran riesgo para el feto durante el primer trimestre de la gestación y no hay evidencia en trimestres posteriores.
<b>B</b>	Estudios de reproducción animal no demuestran un riesgo para el feto y no han sido realizados estudios bien controlados en gestantes
<b>C</b>	La seguridad en gestación humana no ha sido determinada, los estudios en animales son positivos para riesgo fetal o no se ha realizado. El fármaco no debería usarse salvo que el beneficio potencial supere el riesgo potencial para el feto
<b>D</b>	Existe evidencia de riesgo humano basado en datos de reacciones adversas desde la investigación o la comercialización, pero los beneficios potenciales por el uso del fármaco pueden ser aceptables en gestantes a pesar de sus riesgos potenciales.
<b>X</b>	Estudios en animales o informes de reacciones adversas indican que el riesgo asociado con el uso del fármaco en gestantes supera cualquier posible beneficio.

<b>Fármaco</b>	<b>Categoría</b>	<b>Teratogenicidad</b>
<b>Zidovudina (AZT)</b>	<b>C</b>	Con 300 veces superiores, MC en conejos
<b>Zalcitabina (ddC)</b>	<b>C</b>	Hidrocéfalo con 1071 dosis mayores en ratas
<b>Didanosina (ddI)</b>	<b>B</b>	Negativo
<b>Estavudina (4TC)</b>	<b>C</b>	Negativo (hipocalcemia)
<b>Lamivudina (3TC)</b>	<b>C</b>	Negativo
<b>Abacavir (ABC)</b>	<b>C</b>	Anasarca y malformaciones esqueléticas en ratas expuestas a dosis 35 veces superiores.
<b>Emtricitabina (FTC)</b>	<b>B</b>	No existen datos en la gestación
<b>Tenofovir</b>	<b>B</b>	No existen datos en la gestación
<b>Nevirapina (NVP)</b>	<b>C</b>	Negativo
<b>Efavirenz (EFV)</b>	<b>D</b>	Malformaciones cierre conducto neural
<b>Delavirdina (DLV)</b>	<b>C</b>	CIV
<b>Saquinavir (SQV)</b>	<b>B</b>	Negativo
<b>Indinavir (IDV)</b>	<b>C</b>	Costillas supernumerarias, anoftalmia
<b>Ritonavir (RTV)</b>	<b>B</b>	Negativo, pero toxicidad fetal si toxicidad materna
<b>Nelfinavir (NFV)</b>	<b>B</b>	Negativo
<b>Amprenavir (APV)</b>	<b>C</b>	Abortos en conejos, defectos de osificación
<b>Lopinavir (LPV)</b>	<b>C</b>	Negativo (variantes de la normalidad esqueléticas a dosis toxicas maternas.
<b>L/Ritonavir (KAL)</b>	<b>B</b>	Negativo
<b>Enfuvirtide (T-20)</b>	<b>B</b>	No existen datos

Los fármacos Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos (ITIAN), dentro de los cuales está el propio AZT, tienen un alto paso transplacentario. Estos fármacos se han asociado a depleción del ADN mitocondrial, observándose en estudios preliminares en monos daño mitocondrial en músculo esquelético y cardíaco, así como en tejido cerebral<sup>29, 31-33, 35</sup>. Actualmente y desde los resultados de la cohorte perinatal francesa, donde se diagnosticaron 8 casos de enfermedad mitocondrial<sup>51</sup>, existe un alto interés por este efecto adverso potencial. La Nevirapina, otro ITIAN ampliamente usado, no ha demostrado ser teratógeno ni mutagénico, aunque se ha asociado a hepatotoxicidad en la mujer gestante por lo que se desaconseja iniciar TARGA con este fármaco durante la gestación, si los niveles de CD 4+ están por encima de 250 células/ml.<sup>14, 18, 19, 29, 31-33, 35</sup>

Los inhibidores de la proteasa (IP), tienen un escaso paso transplacentario y los estudios en animales aún no han demostrado ningún potencial teratógeno en la mayoría de ellos<sup>29, 31-33, 35</sup>. Las principales cohortes de estudio de la TV (la cohorte americana WITS<sup>38, 40</sup> y el estudio colaborativo europeo<sup>31, 34</sup>) han publicado recientemente sus observaciones respecto a la seguridad del TAR, así como los efectos de tratamiento combinado con 3 ó más fármacos en la gestación y no han observado un aumento de MC. Asimismo, la mayor fuente de información acerca de defectos congénitos, el Antiretroviral Pregnancy Registry (APR), un estudio colaborativo patrocinado por la industria farmacéutica iniciado en 1989, tampoco ha revelado un aumento del número de las MC<sup>41, 42</sup>.

### **8.- Efectos del TAR en el desarrollo ponderoestatural.**

Existe ya información sobre el efecto que estos AR recibidos intraútero tienen en el desarrollo ponderoestatural del niño no infectado. Asimismo se conocen ya los efectos perjudiciales sobre el crecimiento producidos por el virus y el efecto beneficioso del TARGA

sobre las medidas antropométricas y también cómo el tratamiento correcto durante la gestación evita un alto número de partos prematuros y bajo peso al nacimiento, aunque por otra parte, hay cierta evidencia de que el empleo de TARGA por parte de la madre gestante se asocie en pequeña medida a parto prematuro<sup>31, 33, 34, 43, 44, 45, 47</sup>. En la década de los noventa se presentaron informes sobre el crecimiento de lactantes expuestos al AZT<sup>45, 46</sup>, donde no se observaron efectos perjudiciales relativos a la somatometría, pero aún se estudian los efectos del TARGA, que a menudo se emplea durante toda la gestación, sobre el peso del recién nacido expuesto y sobre su crecimiento posterior<sup>43</sup>. En la actualidad, existen datos derivados de estudios amplios que asocian TARGA con prematuridad, aunque no se ha observado hasta ahora un efecto negativo sobre el crecimiento fetal ni posteriormente sobre el crecimiento del lactante<sup>47</sup>

## **OBJETIVOS**

En el desarrollo de esta tesis doctoral se analizan la transmisión vertical (TV) y los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales, tanto hematológicos como bioquímicos, así como las malformaciones congénitas y el desarrollo ponderoestatural de los niños de la cohorte perinatal de Madrid, relacionada y subvencionada por la fundación FIPSE (Fundación para la investigación y la Prevención del SIDA en España. Esta cohorte se inició en el año 2000 con el objetivo de seguir prospectivamente a madres gestantes de hospitales de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM), infectadas por el VIH y a sus hijos hasta la edad de tres años, para determinar la tasa de TV en la cohorte y para evaluar los efectos adversos del TAR. Actualmente, están incluidos más de 900 pares madres-niño, aunque para el presente estudio se seleccionaron los 632 niños nacidos en 8 hospitales de la CAM desde el inicio de la base en mayo de 2000 hasta finales enero de 2006 (fecha de cierre del estudio)

### **1.- Objetivos principales**

1) Determinar la tasa de TV y los factores de riesgo para la TV de la Cohorte perinatal de Madrid entre mayo de 2000 y enero de 2006, así como describir las características generales de las madres y los niños (parte I)

2) Establecer la frecuencia, gravedad y evolución de la anemia y la neutropenia asociados a AZT, y otros fármacos antirretrovirales en los lactantes no infectados hijos de gestantes VIH +, de la cohorte perinatal de Madrid, tanto prematuros como nacidos a término (parte II)

3) Establecer la frecuencia, gravedad y evolución de los efectos metabólicos y el daño mitocondrial (expresado como hiperlactacidemia) asociados a AZT y otros fármacos antirretrovirales en los lactantes no infectados de la cohorte perinatal de Madrid (parte III)

4) Determinar la prevalencia de las distintas malformaciones congénitas dentro de la cohorte, analizar si existe asociación a determinados fármacos AR y evaluar el uso en la gestante de fármacos potencialmente teratógenos (parte IV)

5) Describir y analizar el desarrollo ponderoestatural en los primeros dos años de vida, de los lactantes de la Cohorte FIPSE, en comparación con los datos de somatometría de las tablas para la población general (tablas de la Fundación Orbegozo) y analizar los datos antropométricos al nacimiento (parte V)

## **2) Objetivos secundarios**

1) Análisis de las características globales de la gestación, parto y periodo neonatal y de lactante de los 632 pares de madres-niños

2) Análisis individual de los casos de TV y análisis de las llamadas “oportunidades perdidas” en la profilaxis de la TV

3) Discutir la importancia de factores de riesgo habituales (Carga Viral plasmática elevada, no tratamiento durante la gestación, modo del parto, etc).

4) Analizar el método de cribado neonatal utilizado y los genotipos virales poco frecuentes que pueden escapar a la detección de la infección en los primeros meses de vida

5) Determinar otros efectos metabólicos además de la hiperlactatemia, como las hipertransaminasemias y las hiperamilasemias, en los niños no infectados, hijos de madre VIH +

6) Examinar el modelo de seguimiento y diagnóstico de las malformaciones congénitas seguido en la base FIPSE, en comparación con otros modelos

7) Evaluar las posibles diferencias somatométricas de dichos lactantes, según hubiesen recibido intraútero TARGA con Inhibidores de la Proteasa o no.



## **MÉTODOS**

## **1.- Población de estudio.**

La cohorte perinatal de Madrid, relacionada y financiada por una beca de la fundación FIPSE (Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España), se inició en el año 2000 con el objetivo de seguir prospectivamente a madres gestantes infectadas por el VIH y a sus hijos hasta la edad de tres años, para determinar la tasa de transmisión vertical dentro de la cohorte y para evaluar los efectos adversos del tratamiento antirretroviral tanto en la madre, como en el feto, el recién nacido y el lactante. Las características basales de la cohorte y los datos de transmisión vertical han sido descritos previamente <sup>52</sup>. En noviembre de 2010 estaban incluidos más de 900 pares madre-niño, aunque para el presente estudio se seleccionaron los 623 niños no infectados, nacidos desde el inicio de la base en mayo de 2000 hasta enero de 2006 (fecha cierre del estudio) en 8 hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital 12 de Octubre, Hospital La Paz, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Severo Ochoa, Hospital de Móstoles, Hospital Príncipe de Asturias y Hospital Fundación Alcorcón). En la primera parte del estudio, estudiamos sólo los niños infectados. Posteriormente, estos niños y sus madres fueron retirados para el estudio de efectos adversos, malformaciones y desarrollo. Se incluyeron en la base a las gestantes VIH positivas identificadas antes de la gestación, durante la misma o en las 48 horas posteriores al parto. Los pares de madres-niños son seguidos prospectivamente según protocolo común a todos los centros participantes, y ninguno recibió lactancia materna,

## **2.- Variables.**

Las variables recogidas se expresan en el anexo 1. En el seguimiento de las madres se recogen datos sobre el control de la gestación, los datos demográficos personalizados de cada gestante, tratamiento antirretroviral recibido, datos físicos, analíticos y carga viral correspondientes a cada visita programada, los efectos adversos observados y las características del parto. En el seguimiento de los niños se realiza una exploración física, se registran las características antropométricas, el tratamiento recibido, y los datos clínicos y analíticos correspondientes a cada visita, (que comprende hemograma, bioquímica con perfil hepatorrenal, ácido láctico, y PCR para VIH) que se efectúa al nacimiento, a las 2-3 semanas, a las 6 semanas, a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses. La PCR no se solicita más allá de la visita del 6º mes, siendo desde entonces solicitados los anticuerpos frente a VIH. Se consideró “No infectado” al niño que presenta al menos dos PCR negativas, una de ellas por encima de los tres meses de edad. Se consideró parto prematuro si presentaba <37 semanas de gestación. Se consideró bajo peso al nacimiento a los nacidos con un peso de entre 1500 y 2500 gr, y muy bajo peso a los niños nacidos con un peso  $\leq 1499$  g. Se definió anemia con toxicidad grado 1 (según puntuación de los ACTG modificada) <sup>24</sup> como al menos una cifra de hemoglobina (Hb) entre 8,0 y 9,4 g/dL y toxicidad grado 2 ó mayor cuando se observó al menos en una ocasión una cifra de Hb inferior a 8 g/dL. Se consideró neutropenia cuando las cifras de neutrófilos totales estaban por debajo de  $1500 \text{ células/mm}^3$ , estableciéndose como neutropenia leve: 1000-1500 (toxicidad grado 1 según los criterios de los ACTG), moderada: 500-999 (toxicidad 2 y 3), y grave: < 500 (toxicidad 4). La anemia materna se definió, siempre según las tablas de toxicidad de los ACTG <sup>50</sup>, como una cifra de Hb en el tercer trimestre igual ó inferior a 10 g/dL. La carga viral materna se definió como indetectable si presentaba < 200 copias/ml.

### **3.- Tratamiento y profilaxis antirretroviral**

El tratamiento antirretroviral en la embarazada se clasificó en No tratamiento, Monoterapia (AZT), Biterapia (AZT más 3TC ó NPV), TARGA con IP y TARGA sin IP (dos ITIAN más un ITINAN). En estos dos últimos grupos se controló el empleo de AZT (estratificando en grupos según su empleo o no), dado su potencial para producir anemia. El tratamiento profiláctico en el recién nacido se clasificó en Monoterapia durante 6 semanas (AZT), Biterapia (AZT más 3TC ó NVP) durante 4 semanas, y Triple Terapia (AZT, y 3TC durante 4 semanas y NVP durante 15 días). En situaciones de bajo riesgo sólo está indicado tratamiento con AZT durante seis semanas. 5-8 Sin embargo, en situaciones de riesgo alto, o cuando no se realizó ninguna medida preventiva en la gestación ó el parto, se indica tratamiento con triple terapia para el recién nacido, 6-8 La doble terapia con AZT más 3TC está indicada en aquellos casos en los que exista un mal control virológico, pero sin otros factores de riesgo añadidos 7. 40 niños (6,4%) recibieron además, Cotrimoxazol al inicio del seguimiento (años 2000-2001), como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovacci*. Para el análisis de los efectos secundarios hematológicos no se ha tenido en cuenta el uso de AZT intraparto. Para medir los efectos del tratamiento profiláctico en el niño, no se tuvo en cuenta la cifra de hemoglobina al nacimiento, por ser la cifra que presenta el neonato habitualmente antes de empezar a recibir la profilaxis.

### **4.- Transmisión Vertical**

Se revisaron las historias clínicas de los 9 casos de TV de VIH ocurridos entre mayo 2000 (inicio de la Cohorte) y enero 2006. Para el cálculo de los intervalos de confianza se usó el programa estadístico GraphPad, disponible *online* en [www.graphpad.com/quickcalcs](http://www.graphpad.com/quickcalcs)

## **5.- Malformaciones congénitas estudiadas**

Se eliminaron del estudio las llamadas Errores Leves de Morfogénesis (Mild Errors of Morphogenesis, MEM), que comprenden defectos congénitos leves o variables morfogenéticas que no afectan a la calidad de vida ni a la viabilidad, ni suelen requerir intervención quirúrgica, tales como: angiomas, nevus congénitos, apéndices preauriculares, dilataciones piélicas menores a 10 mm (sin hidronefrosis o estenosis pieloureteral), los clicks de cadera no asociados a displasia, la drepanocitosis, los quistes ováricos, los hidroceles, los sinus-fositas sacras y las atresias del conducto lacrimal. Tampoco se incluyeron las hernias inguinales o umbilicales, por no considerarse errores presentes al nacimiento. La MC se definió como defecto estructural del organismo o de los órganos de los aparatos, que afecta a la viabilidad, la calidad de vida y que a menudo requiere intervención quirúrgica.. Las MC se registraron y clasificaron según el EUROCAT <sup>54</sup> (European Registration of Congenital Anomalies and Twins), (que se consideró un sistema más sencillo que el propuesto por el APR <sup>55</sup>) y se clasificaron por órganos y aparatos en: sistema nervioso; ocular; faciales (incluyendo cuello y oído); hepático-digestivo; musculoesquelético (incluyendo alteraciones óseas craneales); cardíaco; genitourinario; anomalías cromosómicas, extremidades y otros.

## **6.- Desarrollo ponderoestatural**

Para el análisis del desarrollo ponderoestatural se analizaron 439 niños no prematuros (de los que disponíamos de datos antropométricos) y se establecieron como modelo las curvas de peso, talla y perímetro craneal (PC) hasta los dos años de edad propuestas por la fundación Orbegozo para la población española<sup>56</sup>. Se realizó el análisis hasta los 18 meses de vida en peso

y talla y hasta los 12 meses con respecto al Perímetro Cefálico (PC), por disponer de escasos datos sobre la medida del PC en la visita de los 18 meses.

### **7.- Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes mientras que las variables numéricas se presentan como medias, medianas, desviación típica (DT) y rango intercuartílico (RIQ). Se compararon las variables categóricas usando el test  $\chi^2$  y  $\chi^2$  de tendencia lineal o el test exacto de Fischer para muestras pequeñas cuando fue apropiado. Todos los valores de p son bilaterales y se consideró estadísticamente significativo  $p < 0,05$ . Los intervalos de confianza se fijaron al 95%. Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS (Chicago, IL) para Windows, versión 15.0.

## **RESULTADOS**

**1.- Parte I ¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana? Análisis de casos de Transmisión Vertical Características generales de las gestantes y los niños de la cohorte.**

**1.1.- Transmisión Vertical**

En el periodo estudiado (mayo 2000- enero 2006), en la Comunidad Autónoma de Madrid nacieron 17 niños infectados con VIH. De ellos, 9 pertenecen a la Cohorte perinatal de Madrid.. El resto o bien pertenecen a otros hospitales o bien no cumplen los criterios de inclusión en la Cohorte (madres identificadas como seropositivas más de 48 horas tras el parto, por fallo en la detección durante la gestación).

La tasa neta de Transmisión Vertical de VIH en la Cohorte y en el periodo de estudio fue de 1.4% (IC 95%: 0.7-2.68). (9 casos de TV entre un total de 643 pares madre-niño)

De las 9 gestaciones, únicamente 3 fueron controladas. El resto de las gestantes, no acudió a los controles de la gestación previstos ni solicitó ayuda de los servicios sanitarios, debido a problemas de índole social como usuarias de drogas por vía parenteral (UDVP) (caso 1, 2, 6 y 8), marginalidad (caso 8), ocultamiento del embarazo (caso 7) e inmigración ilegal (caso 5). Entre las madres que sí controlaron su gestación, dos recibieron TAR (en ambas ocasiones consistió en triple terapia, incluyendo un IP). Y sólo una de estas dos madres tomó TARGA durante toda la gestación. Tabla 5. Esta gestante (caso 9) tomaba inicialmente Atazanavir, un IP que fue sustituido por Nelfinavir al diagnosticarse el embarazo. Éste último fue mal tolerado y se pautó de nuevo Atazanavir, que tomó durante los últimos 4 meses de la gestación junto con otros dos ITIAN. Las CV de esta gestante fueron en todo momento indetectables.



Sólo una de las 9 gestantes era inmigrante de raza negra (procedente de Camerún, caso 5). En el resto de los casos, se trataba de mujeres españolas. El diagnóstico materno de infección VIH se realizó tras el parto en 3 de los 9 casos (en las primeras 48 horas de vida del RN). El 33% de las gestantes estaba co-infectado con VHC. En 5 casos el parto fue por vía vaginal (en uno de ellos -caso 2- fue debido a la escasez de tiempo para realizar cesárea al ingresar la madre en expulsivo; en tres de ellos por desconocimiento de la seropositividad materna hasta el post-parto y en uno de ellos por presentar CV indetectable). No se administró AZT iv durante el parto a 5 de los casos (bien por falta de tiempo –caso 8- , bien por desconocimiento de la infección materna – casos 5, 6, 7- o bien por ocultación de la seropositividad – caso 1). (Tabla 1). Dos de los recién nacidos (casos 1 y 6) fueron prematuros, con edades gestacionales de 28 y 32 semanas y con un peso de 1049 y 1174 gr. Respectivamente. Tabla 6

**TABLA 5, CARACTERÍSTICAS DE LA GESTACIÓN, PARTO Y TRATAMIENTO DE  
LOS RECIEN NACIDOS INFECTADOS**

Caso	Diagnóstico madre	VHC madre	Control gestación	TAR materno	AZT parto	Cesárea	Bolsa rota (horas)	TAR niño
1	Pregestación	No	No	No	No	√	> 72	B
2	Pregestación	√	No	No	√	No	0	M
3	Pregestación	No	√	√ *	√	√	0	M
4	Pregestación	√	√	No	√	√	0	M
5	Post-parto	No	No	No	No	No	¿?	M
6	Post-parto	No	No	No	No	No	4	M**
7	Post-parto	No	No	No	No	No	2	T
8	Pregestación	√	No	No	No	√	4	T
9	Pregestación	No	√	√	√	No	¿?	M

\* Mala cumplidora

\*\* Inicio de TAR a los 6 días de vida

M.- monoterapia; B.- Biterapia; T.- Triple terapia

Respecto al TAR en el recién nacido, dos de ellos recibieron triple terapia con AZT, nevirapina y lamivudina por ser de alto riesgo (no habían recibido TAR durante la gestación ni durante el parto) Un niño recibió biterapia (con AZT y lamivudina) y el resto monoterapia con AZT. (Tabla 2)

**TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS DE LOS CASOS DE TV**

Caso	Peso RN (gr)	Edad Diagnóstico (meses)	CD4 Diagnóstico	CV (x 10 <sup>3</sup> )	PCR VIH necesarias	Clínica	Ingreso UVI	Analítica
1	1049	2,6	46%	1000	4	Sepsis	Si	Ø
2	2735	2,4	31%	336	3	ITU GEA x C.jejuni, OMA	No	Hb: 8,1
3	3240	0,2	54%	179	1	Ø	No	Ø
4	2950	6,2	28%	97	3	NPj *	Si	Hb: 7,9 GGT 580
5	2930	24,1	12%	243	5	Ø	No	GOT 88 GPT 81
6	1174	1,2	42%	100	2	Higado ↑ Bazo ↑	No	Ø
7	3190	0,3	35%	25	2	Ø	No	Ø
8	2440	0,3	36%	11,9	1	Ø	No	Ø
9	3650	2	¿?	¿?	2	NPj → †**	No	¿?

\* Neumonía por *P. jirovecii*    \*\* Fallece por neumonía por *P jiroveci*

La mediana de edad al diagnóstico fue de 2,4 meses (rango: 7 días-21 meses). Una niña fue diagnosticada a los dos años de vida a pesar de tener 4 PCR-DNA de VIH negativas realizadas en los 4 primeros meses post-parto. En este caso, la permanencia de los anticuerpos anti-VIH después de los dos años llevó a la petición de RNA-PCR de VIH (cuantitativo, más sensible que el anterior) que fue positivo para VIH-1, subtipo A/G recombinante.

Respecto al momento de la transmisión, podemos afirmar que en un tercio de los casos (3, 7, 8), la transmisión habría sido intraútero, ya que el virus fue detectado ya a las 48 horas de vida

Las muestras de PCR de VIH necesarias para llegar al diagnóstico fueron 2,5 como media (rango: 1-5) y la CV inicial osciló entre 11,900 y 1.000.000 copias/ml (mediana: 139.000). Tabla 6

La mediana del porcentaje de linfocitos T CD4+ de los niños al diagnóstico fue de 35% (rango:12-54%).

5 de los casos eran ya sintomáticos cuando se realizó el diagnóstico de infección VIH. 2 de ellos (casos 4 y 9), presentaron neumonía por *P. jiroveci*. 1 presentó sepsis clínica, 1 infecciones bacterianas de repetición y 1 hepatoesplenomegalia. De ellos, 4 niños habían precisado ingreso hospitalario por causa infecciosa (síndromes febriles sin foco o infección respiratoria grave) antes del diagnóstico de infección por VIH. El caso 9, inicialmente asintomático, fue llevado a la urgencia hospitalaria con insuficiencia respiratoria grave y parada cardiorrespiratoria posterior, que no pudo revertirse, falleciendo instantes después, a la edad de 4 semanas. La necropsia identificaría neumonía por *P.jiroveci*.

Respecto a los hallazgos analíticos, en 4 casos se apreciaron alteraciones hematológicas (anemia moderada en los casos 2 y 4, con cifras de Hemoglobina de 8,1 y 7,9 mg/dl respectivamente) o bioquímicas (Hipertransaminasemia en los casos 4 y 5) (Tabla 6)

## **1.2.- Características generales de la población estudiada.**

Inicialmente, la cohorte perinatal en el periodo estudiado (mayo 2000 a enero 2006) comprendía 632 niños expuestos perinatalmente a VIH. De ellos se han eliminado los 9 niños infectados a los que se ha hecho mención previamente. La población del resto del estudio comprende, pues, 623 niños no infectados, 52,2% varones, y 611 madres (12 gemelares). Las características basales de las madres figuran en Tabla 7. El 78% de las madres (486) eran caucásicas, un 18,8% (117) tomaron drogas durante la gestación (Metadona, Cocaína o Heroína. No obtuvimos registro de seguimiento de 11 niños dentro de este grupo); un 15,7% (98) presentaban categoría clínica C. 51 madres (8,1%) no recibieron tratamiento durante la gestación; 10 (1,6%) recibieron monoterapia con AZT exclusivamente; 17 (2,7%) biterapia (AZT más 3TC ó NVP); y 469 (75,3%) recibieron TARGA, de los cuales 291 (46,7%) recibieron TARGA con IP y 363 (58,2%) TARGA con AZT. Las características basales de los recién nacidos figuran en tabla 8. 140 niños (23,5%) fueron prematuros, 161 (25,8%) presentaron bajo peso al nacimiento, de los cuales 19 (3%) presentaron muy bajo peso. La vía del parto fue cesárea en 411 (65,9%) niños, de las cuales 340 (54,5%) fueron programadas y 71 (11,4%) urgentes. 95 (15,2%) niños presentaron síndrome de abstinencia. La media de seguimiento fue de 5,8 meses, la mediana de 6 meses, mínimo 3 meses, máximo 3 años (RIQ: 3-12 meses). Se realizó una mediana de cuatro analíticas por niño (RIQ 2-5).

Los niños de origen subsahariano tienen una tasa de abandono de seguimiento mayor (59% al año frente al 43% del resto de niños,  $p < 0,005$ ), y no obtuvimos suficientes analíticas en este grupo como para presentar conclusiones por encima de los 12 meses de vida.

**TABLA 7. CARACTERÍSTICAS DE LOS MADRES DE LOS NO INFECTADOS**

Características	N	%
Nº Madres	623	
Edad (Mediana, RIQ)	32 (28-35)	
Etnia		
Blanca	486	78,0%
Subsahariana	81	13,0%
Latina	42	6,7%
Norteafricana	9	1,4%
Otros	5	0,8%
Uso drogas (Metadona, Cocaína, Heroína)		
Sí	117	18,8%
No	498	79,9%
Desconocido	8	1,3%
Estadio Madres		
A	284	45,6%
B	92	14,7%
C	98	15,7%
Desconocido	149	23,9%
Carga Viral Indetectable		
Sí	314	50,4
No	122	19,6
Desconocido	187	30,0
Carga Viral		
Trimestre 1º Media (DE); Mediana (RIQ)	88158; 800 (50-9500)	
Trimestre 3º Media (DE); Mediana (RIQ)	3708, 50 (50-352)	
CD4		
Trimestre 1º Media (DE); Mediana (RIQ)	492; 452 (287- 650)	
Trimestre 3º Media (DE); Mediana (RIQ)	541; 498 (356- 691)	
Modo Transmisión Madres		
Heterosexual	301	48,3%
Parenteral	215	34,5%
ADVP	210	33,7%
Transfusión	5	0,8%
Mixta	29	4,6%
Vertical	5	0,8%
Desconocida	73	11,8%
Tratamiento Previo madre		
Sí	232	37,2%
No	298	47,8%
Desconocido	101	16,2%
Tratamiento Madre		
No Tratamiento	55	8,8%
Monoterapia	10	1,6%
Biterapia	20	3,2%
TARGA	494	79,3%
TARGA sin IP	187	30,0%
Sin AZT	53	8,5%
Con AZT	134	21,5%
TARGA con IP	307	49,3%
Sin AZT	78	12,5%
Con AZT	229	36,7%
Desconocido	44	7,1%

**TABLA 8.- CARACTERÍSTICAS D LOS NIÑOS NO INFECTADOS**

Características	N	%
Número de niños	623	
Género		
Varón	325	52,2%
Mujer	318	47,8%
Vía del Parto		
Cesarea	411	65,9%
Programada	340	54,5%
Urgente	71	11,4%
Vaginal	191	30,6%
Eutócico	171	27,4%
Instrumental	20	3,2%
Desconocido	21	3,4%
Pares de gemelos	12	
Edad gestacional		
Media (DE)	37,6 (0,6)	
Mediana (RIQ)	38 (37-39)	
Prematuros	140	23,5%
Peso al nacimiento		
Media (DE)	2766 (+/- 590)	
Mediana (RIQ)	2815 (2430- 3157)	
Peso al nacimiento		
>2500	439	70,5%
< 2500	161	25,8%
1500-2500	142	22,8%
<1500	19	3%
Desconocido	23	3,7%
Tratamiento de RN		
AZT	567	90,8%
AZT + 3TC	17	2,8%
AZT + NVP	8	1,3%
AZT + 3TC + NVP	32	5,1%
Síndrome abstinencia		
Sí	95	15,3%
No	520	83,5%
Desconocido	8	1,3%
Transfusión	14	2,1%

## **2.- Parte II. Anemia y Neutropenia.**

### **2.1.- Anemia**

188 niños (30,1%) presentaron anemia, de los cuales 161 (25,8%) presentaron toxicidad grado 1 y 27 (4,3%) presentaron anemia toxicidad 2 ó mayor. La tasa de prematuros con anemia de cualquier grado fue mayor que en los no prematuros (47,7% vs 28 %,  $p < 0,001$ ), y también fue mayor la proporción de prematuros con anemia toxicidad 2 ó mayor: 9,1% vs 3,5% ( $p < 0,001$ ). Tabla 9. La anemia fue más prevalente en el grupo de los menores de 1500 gramos, respecto al grupo de bajo peso y al grupo de peso normal de nacimiento (47,1% vs 40,4% vs 29%,  $p = 0,005$ ). El origen étnico (36,4% en subsaharianos vs 31,5% en el resto) y el síndrome de abstinencia no influyeron en la proporción de lactantes con anemia. Al clasificar a los lactantes según el tratamiento recibido intraútero, se observó que el grupo de los niños cuya madre tomó TARGA sin IP y sin AZT presentó la menor tasa de anemia, (18,9%), seguidos del grupo que recibió monoterapia (20,0%) y del grupo que recibió TARGA sin IP pero con AZT (24,8%). El tratamiento recibido durante la gestación que mayor proporción de anemia produjo fue el TARGA con IP (37,5% en los del grupo sin AZT y 36,1% en el grupo con AZT,  $p = 0,016$ ). Estas diferencias fueron también significativas al estratificar la proporción de anemia en toxicidad 1 ó 2. Al analizar el tratamiento profiláctico recibido por el niño, no se observaron diferencias significativas dependiendo de si el niño recibió monoterapia (31,5%); biterapia con AZT más 3TC (37,5%); biterapia con AZT más NVP (12,5%); ó triple terapia con AZT, 3TC más NVP (37,5%), aunque parece existir cierto efecto protector en la biterapia con AZT más NVP (12,5%). Tabla 9. Respecto a las características clínicas de las madres, los hijos de madres que presentaron anemia en el tercer trimestre presentaron más anemia (40,0% vs 30,5%), aunque sin significación estadística ( $p = 0,25$ ) La presencia de carga viral indetectable en el tercer trimestre de la gestación no influyó en el desarrollo de anemia en el lactante (37,7% vs 31,2%,  $p = 0,21$ ).



De igual manera, las proporciones de anemia en los niños fueron similares al estratificar a las madres según sus CD4 en el tercer trimestre.

Se observa un nadir en las cifras de Hb en los controles del mes y medio (9,9 mg/dl en no prematuros y 9,5 en prematuros, sin diferencias significativas), aunque la cifra se normaliza a partir de los 6 meses (11,9 y 11,8 respectivamente). Figura 2. Asimismo, la proporción de lactantes con anemia es mayor al mes y medio de vida, tanto en prematuros como en no prematuros (49,5 vs 31,8, siendo estas diferencias significativas). No se ha observado que la anemia se prolongue más allá del sexto mes de vida.

**TABLA 9. FACTORES DE RIESGO PARA ANEMIA (ANALISIS UNIVARIANTE)**

Factores de Riesgo	Anemia	p	Anemia grado 2 ó mayor	p
Total [nº, (%)]	188/623 (30,2)		27 (4,3)	
Prematuridad [nº, (%)]				
No	121/432 (28,0)		15/432 (3,5)	
Sí	63/132 (47,7)	<0,001	12/132 (9,1)	<0,001
Peso Recién Nacido [nº, (%)]				
>2500	122/420 (29,0)		14/420 (3,3)	
1500-2500	55/136 (40,4)		11/136 (8,1)	
< 1500	8/17 (47,1)	0,005	2/17 (11,8)	0,001
Origen étnico [nº, (%)]				
Otra	159/505 (31,5)		25/505 (5,0)	
Subsahariana	28/80 (35,0)	0,43	2/80 (2,5)	0,33
Sdme. Abstinencia [nº, (%)]				
No	159/490 (32,4)		24/490 (4,9)	
Sí	28/93 (30,1)	0,71	3/93 (3,2)	0,74
Tratamiento madre				
No tratamiento	21/51 (41,0)		3/51 (5,9)	
AZT	2/10 (20,0)		0/10 (0,0)	
Biterapia	9/17 (52,9)		1/17 (5,9)	
TARGA				
TARGA sin IP sin AZT	10/53 (18,9)		3/53 (5,7)	
TARGA sin IP con AZT	31/125 (24,8)		1/125 (0,8)	
TARGA con IP sin AZT	27/72 (37,5)		4/72 (5,6)	
TARGA con IP con AZT	79/219 (36,1)	0,044	14/219 (6,4)	0,025
Profilaxis del Recién Nacido				
Monoterapia (AZT)	168/533 (31,5)		25/533 (4,7)	
AZT + 3TC	6/16 (37,5)		1/16 (6,3)	
AZT + NVP	1/8 (12,5)		0/8 (0,0)	
AZT + 3TC + NPV	12/32 (37,5)	0,5	1/32 (3,1)	0,79
Anemia Materna TT				
Sí	14/35 (40,0)		1/35 (2,9)	
No	103/338 (30,5)	0,24	16/338 (4,7)	0,33
Carga Viral TT				
Indetectable	98/314 (31,2)		14/314 (4,5)	
Detectable	46/122 (37,7)	0,19	7/122 (5,7)	0,21
CD4 maternos TT				
> 500	54/175 (30,9)		9/175 (5,1)	
500-200	52/147 (35,4)		8/147 (5,4)	
<200	9/31 (29,0)	0,74	2/31 (6,5)	0,71

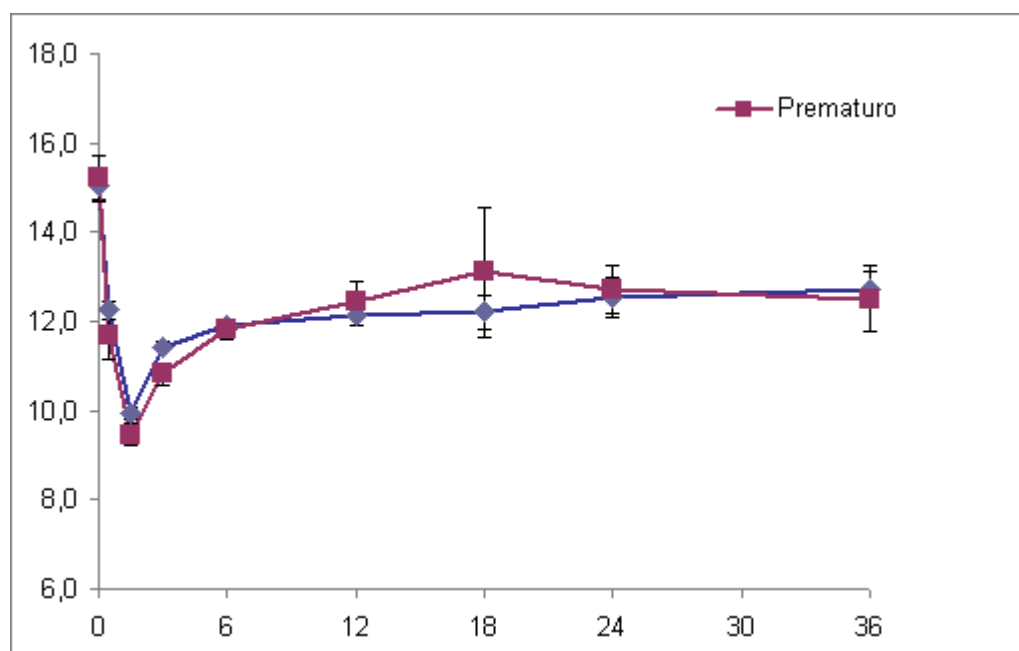
AZT.- Zidovudina; TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de gran Actividad; IP.-

Inhibidor de la proteasa; NVP.- Nevirapina; 3TC.- Lamivudina; TT.- Tercer Trimestre

**FIGURA 2. EVOLUCION DE LAS CIFRAS MEDIAS DE HEMOGLOBINA.**

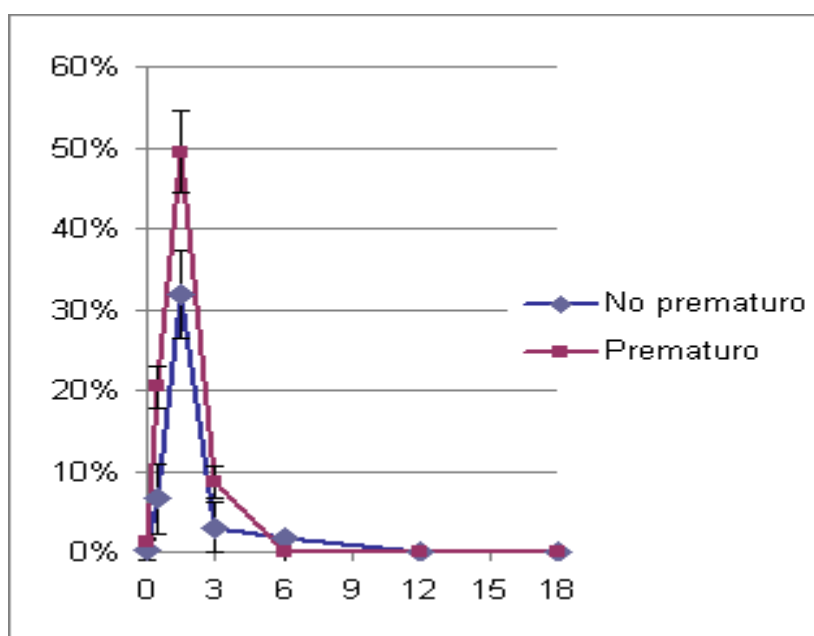
Promedio de Hemoglobina (g/100ml)

Controles (mes)	No Prematuro	Prematuro	Total
0	15,03	15,20	15,07
0,5	12,25	11,67	12,13
1,5	9,92	9,47	9,82
3	11,43	10,82	11,31
6	11,90	11,80	11,88
12	12,14	12,46	12,25
18	12,21	13,10	12,36
24	12,54	12,73	12,58
36	12,72	12,51	12,67
Total general	12,05	11,81	12,00



**FIGURA 3. PREVALENCIA DE ANEMIA EN EL SEGUIMIENTO**

Hb<9,5 g/dl			
Control	No	Prematuro	Total
Mes	prematurado		
0	0,3%	1,1%	0,5%
0,5	6,6%	20,4%	9,5%
1,5	31,8%	49,5%	35,9%
3	3,0%	8,6%	4,1%
6	1,7%	0,0%	1,4%
12	0,0%	0,0%	0,0%
18	0,0%	0,0%	0,0%
24	0,0%	0,0%	0,0%
36	0,0%	0,0%	0,0%



## **2.2.- Neutropenia**

La proporción de niños con neutropenia fue de 41,9% (261), y la proporción de niños con neutropenia moderada-grave fue de 16,2% (102). Tabla 10. La prevalencia de neutropenia en prematuros fue mayor (54,5% vs 42,1%,  $p=0,01$ ), y esta diferencia se mantiene en la proporción de neutropenia moderada-severa (22,7% vs 15,5%,  $p=0,05$ ). También se encontraron diferencias, aunque no significativas, en la tasa de neutropenia cuando se comparó por grupos de peso al nacimiento: 42,8% en los mayores de 2500 gr frente a 50% entre los de bajo peso y frente a 52,9% en los nacidos con muy bajo peso ( $p=0,11$ ). Sí existieron diferencias en la proporción de lactantes con neutropenia moderada-grave al estratificar por peso (15,4% en los de peso normal vs 22,1% en los de muy bajo peso y 35,3% en los de muy bajo peso;  $p=0,023$ ). Hay una mayor proporción de neutropenia entre los lactantes de origen subsahariano (50,0% vs 44%) y existe más neutropenia moderada-grave entre los lactantes de ese origen (21,7% vs 16,9%), pero esas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El empleo por parte de la gestante de metadona no influyó en el desarrollo de neutropenia. Según el tratamiento recibido intraútero, se observó que el grupo de niños cuya madre tomó exclusivamente AZT presentó la menor tasa de neutropenia, (0%), seguidos del grupo que recibió intraútero biterapia (29,4%) y del grupo que recibió TARGA (36,1% a 49%, según contuviese IP ó no) Las diferencias entre estos grupos fueron significativas ( $p= 0,028$ ). Estas diferencias, sin embargo, no se mantuvieron al estratificar la proporción de neutropenia en leve ó moderada-grave. No se observaron diferencias significativas dependiendo de si el niño recibió monoterapia (43,4%); biterapia con AZT más 3TC ( 37,5%); biterapia con AZT más NVP (37,5%); ó triple terapia con AZT, 3TC más NVP (53,1%), aunque parece existir una tendencia a la neutropenia si se emplea triple terapia. Tabla 4. Se observó mayor proporción de neutropenia entre los hijos de madres que presentaron anemia en el tercer trimestre (54,3% vs 42,0%,  $p= 0,16$ ). Se observó que la cifra de CD4 maternos no influyó en la aparición de neutropenia en los niños (42,3% en los hijos de madres con CD4

>500/ml vs 44,9% en los hijos de madres con CD4 entre 200 y 500/ml, vs 45,2% en los hijos de madres con CD4 < 200/ml,  $p=0,64$ ). De igual manera, la CV materna del último trimestre no influyó en el desarrollo de neutropenia en el niño (46,2% en los hijos de madre con CV indetectable frente a 42,6% en los hijos de madres con CV detectable)-

En la figura 4 se observan las diferencias entre la proporción de lactantes con neutropenia, según su origen étnico (subsaharianos/otros), siendo mayor, en rasgos generales entre los lactantes de origen subsahariano. Se observa además cómo la neutropenia persiste en un 12,5% de los lactantes a los 18 meses de vida.

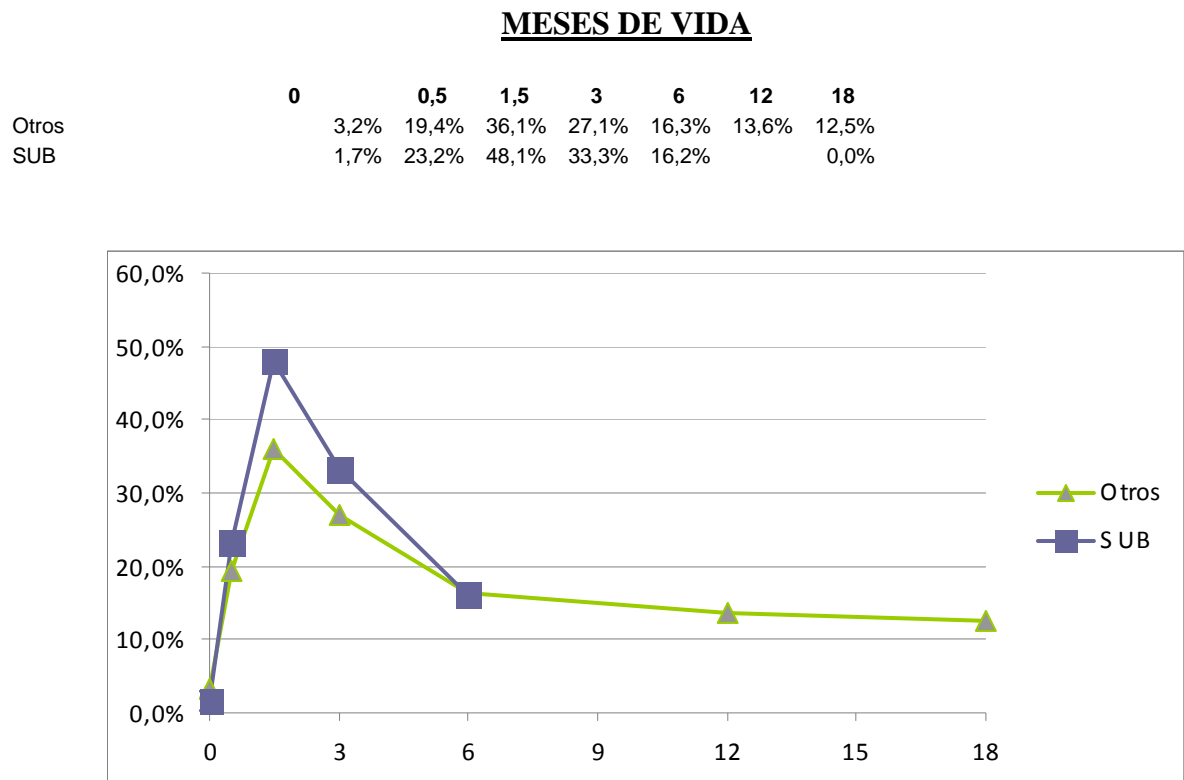
**TABLA 10. FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA (ANALISIS****UNIVARIANTE)**

Factores de Riesgo	Neutropenia	p	Neutropenia moderada/grave	p
Total [nº, (%)]	261/623 (41,9)		102(16,4)	
Prematuridad [nº, (%)]				
No	182/432 (42,1)		67/432 (15,5)	
Sí	72/132 (54,5)	0,013	30/132 (22,7)	0,007
Peso Recién Nacido [nº, (%)]				
>2500	180/420 (42,8)		65/420 (15,4)	
1500-2500	68/136 (50,0)		30/136 (22,1)	
< 1500	9/17 (52,9)	0,11	6/17 (35,3)	0,023
Origen étnico [nº, (%)]				
Otra	222/505 (44,0)		85/505 (16,9)	
Subsahariana	40/80 (50,0)	0,31	17/80 (21,3)	0,19
Sdme. Abstinencia [nº, (%)]				
No	225/491 (45,8)		86/491 (17,5)	
Sí	36/93 (38,7)	0,21	16/93 (17,2)	0,50
Tratamiento madre				
No tratamiento	27/51(52,9)		12/51 (23,6)	
AZT	0/10 (0)		0/10 (0,0)	
Biterapia	5/17 (29,4)		1/17 (5,9)	
TARGA				
TARGA sin IP sin AZT	26/53 (49,1)		9/53 (17,0)	
TARGA sin IP con AZT	56/125 (44,8)		24/125 (19,2)	
TARGA con IP sin AZT	26/72 (36,1)		10/72 (13,9)	
TARGA con IP con AZT	103/219 (47,0)	0,028	39/219 (17,8)	0,31
Profilaxis del Recién Nacido				
Monoterapia (AZT)	232/534 (43,4)		94/534 (17,6)	
AZT + 3TC	6/16 (37,5)		2/16 (12,5)	
AZT + NVP	3/8 (37,5)		0/8 (0,0)	
AZT + 3TC + NPV	17/32 (53,1)	0,67	3/32 (9,4)	0,50
Anemia Materna TT				
Sí	19/35 (54,3)		8/35 (22,9)	
No	142/338 (42)	0,16	53/338 (15,7)	0,14
Carga Viral Indetectable				
Sí	145/314 (46,2)		29/314 (18,2)	
No	52/122 (42,6)	0,50	15/122 (12,3)	0,33
CD4 maternos TT				
> 500	74/175 (42,3)		29/175 (16,6)	
500-200	66/147 (44,9)		23/147 (15,6)	
<200	14/31 (45,2)	0,64	7/31 (22,6)	0,55

AZT.- Zidovudina; TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de gran Actividad; IP.-

Inhibidor de la proteasa; NVP.- Nevirapina; 3TC.- Lamivudina; TT.- Tercer Trimestre

**FIGURA 4. PREVALENCIA DE NEUTROPENIA EN LOS NIÑOS HASTA LOS 18**



Sub.- subsaharianos

Otros.- niños de otro origen étnico.



### **3.- Parte III. Exposición a antirretrovirales y toxicidad mitocondrial**

#### **3.1.- Ácido láctico**

Los porcentajes de niños con hiperlactatemia a los 0,5, 1,5 y 3 meses fueron del 48%, 51,4% y 43%, de entre los lactantes con analítica disponible (Tabla 11). No hubo diferencias significativas en el porcentaje de lactantes con hiperlactacidemia al dividirlos entre expuestos a AZT intraútero o no, en los análisis de los tres primeros meses de vida. Tampoco hubo diferencias significativas en el análisis de fármacos antirretrovirales, es decir, no se encontró ninguna tendencia a la hiperlactatemia con el empleo de ningún antirretroviral en concreto, en ninguno de los análisis a los 15 días de vida, mes y medio y tres meses, con la excepción del análisis del empleo de 2 fármacos: abacavir, donde se observa más proporción de hiperlactatemia en los expuestos, en el análisis del mes y medio de vida (73,7% vs 47,6%,  $p=0,03$ ), y a los 3 meses (70,6% vs 39,6%,  $p=0,02$ ). Asimismo, existe menor porcentaje de hiperlactatemia en los que usaron ddI (23,3% vs 51,3,  $p<0,01$ ) en el análisis a los 0,5 meses. Tabla 12

**TABLA 11.- PROPORCION DE LACTANTES CON ELEVACION DE PARÁMETROS**

#### **BIOQUÍMICOS**

<b>Parámetro</b>	<b>0,5 meses</b>	<b>1,5 meses</b>	<b>3 meses</b>
<b><u>Acido Láctico</u></b>	132/275 (48%)	145/282 (51,4%)	117/269 (43,5%)
<b><u>GOT</u></b>	55/416 (13,2%)	43/415 (10,4%)	71/412 (17,2%)
<b><u>GPT</u></b>	14/422 (3,3%)	14/417 (3,4%)	21/422 (5%)
<b><u>Amilasa</u></b>	0/296 (0%)	2/323 (0,6%)	8/306 (2,6%)

**TABLA 12. PREVALENCIA DE HIPERLACTACIDEMIA EN LACTANTES SEGÚN EL FÁRMACO EMPLEADO INTRAÚTERO**

Fármaco		0,5 meses	1,5 meses	3 meses
AZT	Si	64/134 (47,8%)	65/134 (48,5%)	51/127 (40,2%)
	No	22/51 (43,1%)	27/49 (55,1%)	24/49 (49%)
	p	0,34	0,51	0,31
3TC	Si	71/148 (48%)	74/151 (49%)	59/141 (41,8%)
	No	15/37 (40,5%)	18/32 (56,3%)	16/35 (45,7%)
	p	0,33	0,56	0,70
D4T	Si	19/37 (51,4%)	17/36 (47,2%)	14/36 (38,9%)
	.....No	65/145 (44,8%)	72/144 (50%)	59/137 (43,1%)
	.....p	0,58	0,85	0,71
DDI	Si	7/30 (23,3%)	9/23 (39,1%)	11/27 (40,7%)
	.....No	79/154 (51,3%)	81/157 (51,6%)	62/146 (45,2%)
	.....p	<b>p &lt; 0,01</b>	0,37	1
ABC	Si	10/18 (55,6%)	14/19 (73,7 %)	12/17 (70,6%)
	.....No	75/166 (45,2%)	77/164 (47%)	63/159 (39,6%)
	.....p	0,46	<b>0,03</b>	<b>0,02</b>
EFV	Si	4/9 (44,4%)	6/9 (66,7%)	3/9 (33,3%)
	.....No	81/175 (46,3)	84/173 (48,6%)	71/166 (42,8%)
	.....p	1	0,33	0,73
NVP	Si	32/56 (57%)	32/57 (56,1%)	27/57 (47,4%)
	.....No	55/131 (42%)	60/126 (47,6%)	48/119 (40,3%)
	.....p	0,08	0,34	0,42
RTV	Si	2/9 (22,2%)	4/10 (40%)	2/5 (40%)
	.....No	85/177 (48%)	88/174 (50,6%)	73/272 (42,4%)
	.....p	0,17	0,75	1
NFV	Si	28/70 (40%)	28/69 (40,6%)	23/65 (35,4%)
	.....No	58/115 (50,4%)	63/112 (56,3%)	52/111 (46,8%)
	.....p	0,17	0,06	0,16
IDV	Si	4/9 (44,4%)	5/12 (41,7%)	5/8 (62,5%)
	.....No	83/179 (46,4%)	87/172 (50,6%)	70/169 (41,4%)
	.....p	1	0,77	0,28
SAQ	Si	5/10 (50%)	4/9 (44,4%)	3/7 (42,9%)
	.....No	82/94 (46,6%)	88/175 (50,3%)	72/170 (42,4)
	.....p	1	1	1
KAL	Si	9/18 (50%)	9/14 (64,3%)	7/21 (33,3%)
	.....No	76/165 (46,1%)	81/168 (48,2%)	67/154 (45,3%)
	.....p	0,81	0,28	0,48
TNV	Si	8/14 (57,1%)	6/12 (50%)	4/17 (23,5%)
	.....No	76/169 (45%)	83/169 (49,1%)	69/157 (43,9%)
	.....p	0,41	1	0,12

### **3.2.- Transaminasas**

El porcentaje de niños con elevación de GOT a los 0,5, 1,5 y 3 meses fue del 13,2%, 10,4 y de 17,2%. Respectivamente, la proporción de lactantes con elevación de GPT fue del 3,3, 3,4 y 5%. Ver tabla 11 .No se han encontrado diferencias significativas respecto a la proporción de lactantes con hipertransaminasemias según el tipo de fármaco empleado durante la gestación.

Tablas 13 y 14

**TABLA 13. PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA (GOT) EN LACTANTES  
SEGÚN FÁRMACO EMPLEADO INTRAUTERO**

Fármaco		0,5 meses	1,5 meses	3 meses
AZT	Si	24/181 (13,3%)	23/186 (12,4%)	30/188 (16%)
	No	7/83 (8,4%)	5/68 (7,4%)	16/79 (20,3%)
	p	0,31	0,36	0,48
3TC	Si	27/211 (12,8%)	23/209 (11%)	36/217 (16,6%)
	No	4/53 (7,5%)	5/45 (11,1%)	10/50 (20%)
	p	0,35	1	0,54
D4T	Si	6/55 (10,9%)	3/48 (6,3%)	10/60 (16,7%)
	No	25/206 (12,1%)	24/203 (11,8%)	36/205 (17,6%)
	p	1	0,31	1
DDI	Si	1/39 (2,6%)	3/34 (8,8%)	4/37 (10,8%)
	No	30/223 (13,5%)	21/218 (11%)	42/229 (18,3%)
	p	0,06	1	0,35
ABC	Si	2/33 (6,1%)	6/27 (22,2%)	5/30 (16,7%)
	No	29/230 (12,6%)	21/227 (9,3%)	41/238 (17,2%)
	p	0,39	0,07	1
EFV	Si	0/13 (0%)	0/14 (0%)	2/17 (11,8%)
	No	32/251 (12,7%)	27/240 (11,3%)	44/251 (17,5%)
	p	0,38	0,37	0,74
NVP	Si	10/83 (12%)	11/81 (13,6%)	17/88 (19,3%)
	No	22/182 (12,1%)	17/175 (9,7%)	29/180 (16,1%)
	p	1	0,39	0,60
RTV	Si	1/13 (7,7%)	1/12 (8,3%)	3/14 (21,4%)
	No	30/252 (11,9%)	27/244 (11,1%)	43/255 (16,9%)
	p	1	1	0,71
NFV	Si	17/10 (16,8%)	11/98 (11,2%)	20/105 (19%)
	No	14/162 (8,6%)	17/156 (10,9%)	26/161 (16,1%)
	p	0,06	1	0,62
IDV	Si	2/17 (11,8%)	0/21 (0%)	2/18 (11,1%)
	No	30/251 (12%)	28/236 (11,9%)	44/253 (17,4%)
	p	1	0,14	0,74
SAQ	Si	1/11 (9,1%)	2/13 (15,4%)	1/11 (9,1%)
	No	30/254 (11,8%)	26/243 (10,7%)	45/258 (17,4%)
	p	1	0,60	0,69
KAL	Si	2/26 (7,7%)	2/22 (9,1%)	2/22 (9,1%)
	No	29/236 (12,3%)	25/231 (10,8%)	44/245 (18%)
	p	0,75	1	0,38
TNV	Si	2/20 (10%)	2/19 (10,5%)	2/20 (10%)
	No	30/242 (12,4%)	25/234 (10,7%)	44/246 (17,9%)
	p	1	1	0,54

AZT.- Zidovudina; 3TC.- Lamivudina; D4T.- Estavudina; DDI.- Didanosina; ABC.- Abacavir; EFV.- Efavirenz; NVP.- Nevirapina; RTV.- Ritonavir; NFV.- Nelfinavir; IDV.- Indinavir; SAQ.- Saquinavir; KAL.- Kaletra; TNV.- Tenofovir.

**TABLA 14. PREVALENCIA DE HIPERTRANSAMINASEMIA (GPT) EN LACTANTES  
SEGÚN EL FÁRMACO EMPLEADO INTRAUTERO**

<b>Fármaco</b>		<b>0,5 meses</b>	<b>1,5 meses</b>	<b>3 meses</b>
AZT	Si	5/186 (2,7%)	9/186 (4,8%)	9/192 (4,7%)
	No	4/85 (4,7%)	1/70 (1,4%)	5/81 (6,2%)
	p	0,47	0,29	0,56
3TC	Si	8/217 (3,7%)	10/208 (0,21)	12/221 (5,4%)
	No	1/54 (1,9%)	0/48 (0%)	2/52 (3,8%)
	p	0,69	0,22	1
D4T	Si	3/56 (5,4%)	1/49 (2%)	3/60 (5%)
	.....No	6/212 (2,8%)	9/204 (4,4%)	11/210 (5,2%)
	.....p	0,4	0,69	1
DDI	Si	2/40 (5%)	1/35 (2,9%)	1/38 (2,6%)
	.....No	7/229 (3,1%)	9/219 (4,1%)	13/233 (5,6%)
	.....p	0,63	1	0,7
ABC	Si	1/33 (3,0%)	0/27 (0%)	0/30 (0%)
	.....No	8/237 (3,4%)	10/229 (4,4%)	14/243 (5,8%)
	.....p	1	0,61	0,37
EFV	Si	0/14 (0%)	0/14 (0%)	1/17 (5,9%)
	.....No	9/256 (3,5%)	10/242 (4,1%)	13/256 (5,1%)
	.....p	1	1	0,6
NVP	Si	3/86 (3,5%)	3/81 (3,7%)	5/90 (5,6%)
	.....No	6/185 (3,2%)	7/177 (4,0%)	9/184 (4,9%)
	.....p	1	1	0,78
RTV	Si	0/13 (0%)	1/13 (7,7%)	0/14 (0%)
	.....No	9/259 (3,5%)	9/245 (3,7%)	14/261 (5,4%)
	.....p	1	0,41	1
NFV	Si	5/104	6/97 (6,2%)	7/106 (6,6%)
	.....No	4/166 (2,4%)	4/159 (2,5%)	7/166 (4,2%)
	.....p	0,31	0,19	0,41
IDV	Si	0/17 (0%)	0/21 (0%)	0/18 (0%)
	.....No	9/257 (3,5%)	10/238 (4,2%)	14/259 (5,4%)
	.....p	1	1	0,61
SAQ	Si	0/11 (0%)	1/14 (7,1%)	0/11 (0%)
	.....No	9/261 (3,4%)	9/244 (3,7%)	14/264 (5,3%)
	.....p	1	0,43	1
KAL	Si	1/27 (3,7%)	1/23 (4,3%)	1/24 (4,2%)
	.....No	8/242 (3,3%)	9/232 (3,9%)	13/248 (5,2%)
	.....p	1	1	1
TNV	Si	0/21 (0%)	0/20 (0%)	0/21 (0%)
	.....No	9/247 (3,6%)	10 (235 (4,3%)	14/250 (5,6%)
	.....p	1	1	0,61

AZT.- Zidovudina; 3TC.- Lamivudina; D4T.- Estavudina; DDI.- Didanosina; ABC.- Abacavir; EFV.- Efavirenz; NVP.- Nevirapina; RTV.- Ritonavir; NFV.- Nelfinavir; IDV.- Indinavir; SAQ.- Saquinavir; KAL.- Kaletra; TNV.- Tenofovir

### **3.3 Amilasa**

No se encontró hiperamilasemia en ningún niño en el análisis de los 15 días de vida. La proporción de niños con hiperamilasemia a las 6 semanas y a los 3 meses fue de 0,6% y 2,6 %.

Tabla 11. No hubo diferencias significativas al realizar la comparación de los porcentajes según el fármaco usado intraútero, en ninguno de los análisis de los controles a los 0,5; 1,5 y 3 meses.

Tabla 15

**TABLA 15. PREVALENCIA DE HIPERAMILASEMIA EN LACTANTES SEGÚN FARMACO EMPLEADO INTRAUTERO**

<b>Fármaco</b>	<b>3 meses</b>
AZT Si	4/140 (2,9%)
No	2/58 (3,4%)
p	1
3TC Si	6/162 (3,7%)
No	0/36 (0%)
p	0,59
D4T Si	0/44 (0%)
.....No	6/151 (4%)
.....p	0,34
DDI Si	2/31 (6,5%)
.....No	4/164 (2,4%)
.....p	0,24
ABC Si	1/16 (6,3%)
.....No	5/181 (2,8%)
.....p	0,4
EFV Si	0/12 (0%)
.....No	6/184 (3,3%)
.....p	1
NVP Si	2/57 (3,5%)
.....No	4/141(2,8%)
.....p	1
RTV Si	0/8 (0%)
.....No	6/190 (3,2%)
.....p	1
NFV Si	2/81 (2,5%)
.....No	4/117 (3,4%)
.....p	1
IDV Si	0/15 (0%)
.....No	6/183 (3,3%)
.....p	1
SAQ Si	0/9 (0%)
.....No	6/182 (3,2%)
.....p	1
KAL Si	1/18 (5,6%)
.....No	5/178 (2,8%)
.....p	0,44
TNV Si	0/18 (0%)
.....No	6/177 (3,4%)
.....p	1

AZT.- Zidovudina; 3TC.- Lamivudina; D4T.- Estavudina; DDI.- Didanosina; ABC.- Abacavir; EFV.- Efavirenz; NVP.- Nevirapina; RTV.- Ritonavir; NFV.- Nelfinavir; IDV.- Indinavir; SAQ.- Saquinavir; KAL.- Kaletra; TNV.- Tenofovir

#### **4.- Parte IV. Malformaciones congénitas**

##### **4.1- Descripción de las malformaciones congénitas**

Las MC fueron registradas en 53 niños, presentando una tasa global de 8,4%. (IC 95% 7,9- 8,9%) Por órganos y aparatos, las más frecuentes fueron las genitourinarias: 25,0% (13 casos), seguidas de las cardiacas: 21,1% (11), las musculoesqueléticas (incluyendo malformaciones óseas craneales, según clasificación EUROCAT) : 19,2% (10); hepáticos y del sistema digestivo: 11,5% (6), oculares: 3,8% (2), del sistema nervioso: 5,8% (3), cromosomopatías: 3,8% (2), cromosomopatías (Síndrome Down): 3,8% (2); Alteraciones cara y cuello: 3,8% (2) y otros 5,8% ( 3). Tabla 16.



**TABLA 16. DESCRIPCION GENERAL DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS****HALLADAS EN LACTANTES NO INFECTADOS**

<b><u>Grupo de malformación</u></b>	<b><u>Frecuencia</u></b>	<b><u>Descripción</u></b>	<b><u>Porcentaje</u></b>
Neurológicas	3	2 Microcefalias 1 Leucoencefalopatía	5,8%
Genito-Urológicas	13	2 Hidronefrosis 2 Criptorquidia bilateral 4 Criptorquidia unilateral 1 Duplicidad renal + ureterocele 1 Doble meato uretral 2 Hipospadias + ectasia piélica 1 Pólipo Vaginal	25,0%
Digestivo	6	1 Ano anterior 1 Malformación venosa hepática 1 Linfangioma hepático 2 Síndromes Alagille 1 Estenosis hipertrófica píloro	11,5%
Cardiológicas	11	2 CIV 6 CIA 1 TGV 2 Estenosis pulmonar	21,1%
Musculoesqueléticas	10	1 Braquicefalia 2 Craneosinostosis 2 Pies zambos 1 Focomielia 1 Pie talo valgo 1 Sindactilia 1 Polidactilia 1 Luxación congénita de caderas	19,2%
Ojos	2	1 Microftalmia 1 Síndrome Morrie (Vítreo-retina)	3,8%
Cara, cuello, pabellón Auricular	2	1 Restos segundo Arco Bronquial 1 Paladar hendido	3,8%
Otros	5	1 Facies Sindromica con RM 2 Síndrome Down 1 Angiomatosis 1 Síndrome Alcohólico fetal	9,6%

CIA.- Comunicación Interauricular, CIV.- Comunicación interventricular

TGV.- Transposición Grandes Vasos, RM.- Retraso Mental

No hubo diferencias significativas en la prevalencia de MC al estratificar por orígenes étnicos: al comparar los grupos entre sí, encontramos: 8,4% entre los caucásicos, 11,6% entre los niños de madres latinoamericanas, 12,6% entre los hijos de madres norteafricanas, y 7,2% entre los niños de origen subsahariano. ( $p=0,9$ ). (TABLA 17). Realizando el análisis de forma que cada grupo étnico se compare frente al resto, tampoco hubo significación estadística. Al clasificar a las gestantes según su edad, y comparar los grupos entre sí, no encontramos diferencias significativas: las madres menores de 20 años presentaban en su descendencia un 14,3% de MC, frente a un 8,7 en los grupos de edad 20-35 años y mayor a 35 años. ( $p= 0,87$ ). Las madres de los dos niños con síndrome de Down tenían 28 y 40 años respectivamente. El uso del tabaco en la gestación no pareció influir en la tasa de MC: un 8,1% en los hijos de madres no fumadoras frente a un 9,0% entre los hijos de fumadoras. ( $p= 0,74$ ). La ingesta de drogas (metadona, cocaína o heroína) fue un factor que influyó en la tasa de MC, debido a la frecuente presencia en este grupo de gestaciones no controladas, y gestantes que habitualmente son politoxicómanas y a menudo presentan un estado nutricional peor que el resto de la cohorte. En el grupo de gestantes que consumieron drogas en la gestación, la tasa de MC fue de 14,2%, siendo significativamente mayor que en el grupo de gestantes que no tomaron drogas: 7,4% ( $p= 0,02$ ). La presencia de diabetes durante la gestación no influyó en la prevalencia de MC: un 7,9% de las madres con diabetes pre o gestacional presentaron descendencia con MC frente a un 8,4% de las madres sin diabetes en la gestación ( $p= 0,9$ ). Tabla 17

Respecto a las características maternas, al analizar los CD4 maternos del tercer trimestre, no encontramos diferencias significativas en la tasa de MC. La CV materna del tercer trimestre de la gestación no fue un factor influyente en el desarrollo de MC, pero si lo fue la presencia de anemia materna: la tasa de MC alcanza un 17,9% en las madres con hemoglobina  $< 10\text{mg/L}$  frente al 8,1% en las gestantes no anémicas ( $p=0,043$ ). *Tabla 5*. Al comparar las cifras de

hemoglobina, CD4 maternos y CV del primer trimestre, no observamos ninguna diferencia significativa.

Al analizar la tasa de MC entre la descendencia de las madres que no recibieron tratamiento en el primer trimestre, frente a las que sí lo recibieron, encontramos una prevalencia muy similar: 7,8% entre los niños que no recibieron tratamiento intraútero en el primer trimestre frente a 8,8% entre los que sí lo recibieron ( $p=0,76$ ). Tabla 17

**TABLA 17. FACTORES DE RIESGO PARA MALFORMACIONES**

<b><u>Factor de Riesgo</u></b>	<b><u>Prevalencia MC</u></b>	<b><u>p</u></b>
<b><u>Edad</u></b>		
<20	1/7 14,3%	0,87
20-35	38/430 8,8%	
>35	11/126 8,7%	
<b><u>Origen Étnico</u></b>		
Caucásica	40/478 8,4%	0,91
Latina	5/43 11,6%	
Norteafricana	1/8 12,5%	
Subsahariana	6/82 7,3%	
<b><u>Tabaco</u></b>		
Sí	15/166 9,0%	0,74
No	37/456 8,1%	
<b><u>Drogas</u></b> (Heroína, Metadona, Cocaína)		
Sí	15/106 14,2%	<b><u>0,02</u></b>
No	37/500 7,4%	
<b><u>CD 4 + maternos trimestre 1º</u></b>		
<200	5/52 9,6%	0,55
200-500	13/179 7,3%	
>500	19/181 10,5%	
<b><u>CD 4 + maternos trimestre 3º</u></b>		
<200	1/33 3,0%	0,51
200-500	14/157 8,9%	
>500	16/186 8,6%	
<b><u>CV materna trimestre 1º</u></b>		
>200	17/180 9,4%	0,95
<200	24/249 9,6%	
<b><u>CV materna trimestre 3º</u></b>		
>200	10/127 7,9%	0,88
<200	28/337 8,3%	
<b><u>Anemia Materna Trimestre 1º</u></b>		
Sí (Hb <10 mg/L)	0/10 0%	0,32
No (Hb > 10 mg/L)	30/331 9,1%	
<b><u>Anemia Materna Trimestre 3º</u></b>		
Sí (Hb <10 mg/L)	7/39 17,9%	<b><u>0,04</u></b>
No (Hb > 10 mg/L)	29/357 8,1%	
<b><u>Grupo Tratamiento Materno</u></b>		
No tratado	3/47 6,4%	0,43
Monoterapia	1/10 10,0%	
Biterapia	4/20 20,0%	
TARGA no IP no AZT	2/53 3,8%	
TARGA no IP + AZT	8/134 6,0%	
TARGA + IP no AZT	6/78 7,7%	
TARGA + IP + AZT	22/228 9,6%	
<b><u>Diabetes Materna</u></b>		
Sí	3/38 7,9%	0,91
No	49/584 8,4%	
<b><u>Tratamiento Trimestre 1º</u></b>		
Sí	7/94 7,4%	0,67
No	45/513 8,8%	

#### **4.2.- Teratogenicidad de los AR**

Iniciamos el estudio de la teratogenicidad del TAR dividiendo inicialmente a los niños según el tipo de tratamiento recibido por sus madres (no tratamiento, monoterapia, biterapia, TARGA con ó sin IP y TARGA con ó sin AZT), y encontramos diferencias respecto a la tasa de MC al comparar los grupos de tratamiento entre sí, aunque no fueron estadísticamente significativas. Cabe mencionar la escasa prevalencia de malformaciones congénitas entre la descendencia de las gestantes tratadas con TARGA sin AZT ni IP: 3,8%, así como la aumentada tasa en el grupo de las tratadas con Biterapia: 20%. ( $p=0,34$ ). *Tabla 5*. Al comparar cada grupo de tratamiento respecto al resto de la cohorte, las diferencias tampoco son significativas. *Tabla 18*

**TABLA 18. MALFORMACIONES SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO**

<b>Grupo de Riesgo</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Valor de p</b>
Sin tratamiento	6,4% (3/47)	8,2% (43/523)	0,87
Monoterapia	10,0% (1/10)	8,0% (45/560)	0,72
Biterapia	20,0% (4/20)	7,6% (42/550)	0,11
TARGA sin IP sin AZT	3,8% (2/53)	8,5% (44/517)	0,35
TARGA sin IP con AZT	5,9% (8/134)	8,2% (36/436)	0,49
TARGA con IP sin AZT	7,7% (6/78)	8,1% (40/492)	0,93
TARGA con IP con AZT	9,6% (22/228)	7,0% (24/342)	0,33

AZT.- Zidovudina; TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de gran Actividad; IP.- Inhibidor de la proteasa

Al analizar cada uno de los fármacos, no encontramos evidencia con significación estadística de teratogenicidad asociada a ningún fármaco antirretroviral. Tabla 19. Se analizaron. AZT, Lamivudina, Estavudina, Didanosina, Abacavir, Tenofovir, Efavirenz, Nevirapina, Nelfinavir, Saquinavir, Indinavir, Ritonavir y Lopinavir/ritonavir. Las diferencias más llamativas fueron con Indinavir: (8,1%) en el grupo que no había recibido vs 16,1 % en el grupo que sí había recibido intraútero.  $p=0,30$ ) y abacavir (8,1% vs 11,9%  $p=0,57$ ). Observamos que los niños que habían recibido NVP intraútero o Saquinavir presentaron una tasa global de MC menor que los niños que no habían recibido ninguno de ellos, lo que sugiere un posible efecto protector. Esta diferencia fue significativa en el caso de la NVP (10,4% en el grupo que no había recibido NVP, frente a 3,2% en el grupo que sí había recibido NVP,  $p=0,006$ ). El grupo de niños que recibió Saquinavir intraútero no presentó ninguna MC. (Tasa de MC en el grupo que no recibió Saquinavir: 8,8% vs 0% en el grupo que sí lo recibió.  $P=0,33$ ).

**TABLA 19. PREVALENCIA DE MC SEGÚN FARMACOS EMPLEADOS****INTRAÚTERO**

<b><u>Fármaco</u></b>	<b><u>Prevalencia MC</u></b>	<b><u>p</u></b>
<b><u>Zidovudina (AZT)</u></b> Si No	34/391 8,7% 14/202 6,9%	0,425
<b><u>Abacavir (ABC)</u></b> Si No	7/59 11,9% 42/520 8,1%	0,65
<b><u>Lamivudina (3TC)</u></b> Si No	32/436 7,3% 16/157 10,2%	0,32
<b><u>Estavudina (d4T)</u></b> Si No	8/123 13,8% 40/453 8,8%	0,42
<b><u>Didanosina (ddI)</u></b> Si No	10/86 14,3% 38/491 7,7%	0,27
<b><u>Tenofovir (TNF)</u></b> Si No	3/35 8,6% 47/544 8,6%	0,98
<b><u>Nevirapina (NVP)</u></b> Si No	6/189 3,2% 42/405 10,4%	<b><u>0,006</u></b>
<b><u>Efavirenz (EFV)</u></b> Si No	3/34 8,8% 47/547 8,6%	0,99
<b><u>Saquinavir (SQV)</u></b> Si No	0/21 0% 49/560 8,8%	0,33
<b><u>Indinavir (IDV)</u></b> Si No	5/31 16,1% 45/556 8,1%	0,29
<b><u>Nelfinavir (NFV)</u></b> Si No	22/226 9,7% 26/351 7,4%	0,39
<b><u>Ritonavir (RTV)</u></b> Si No	3/29 10,3% 46/554 8,3%	0,82
<b><u>Lopinavir/ritonavir (l/RTV)</u></b> Si No	3/48 6,3% 47/ 531 8,9%	0,81

## **5. parte V. Exposición a antirretrovirales y desarrollo ponderoestatural**

### **5-1.- Peso al nacimiento en la población general**

La media global del peso del Recien Nacido (RN) fue de 2766 G (+/- 590). Al valorar por grupos según las características maternas, las diferencias en el peso del RN (PRN) fueron significativas entre los hijos de madre con anemia en el tercer trimestre y los hijos de madres sin anemia: 2674 g (DS: +/- 605) vs 2829 g (DS: +/- 559) ( $p = 0,003$ ). Fue también significativa la diferencia entre los PRN de los niños de gestantes adictas a drogas: 2423 g (DS +/-557) en dicho grupo frente a 2846 g (DS: +/- 562) en el resto del grupo ( $p < 0,001$ ). De igual manera ocurrió con el grupo de fumadoras siendo la diferencia también significativa. Tabla 20. Encontramos sin embargo mínimas diferencias (no significativas) entre el PRN de los hijos de madre diabética (pre o post-gestacional) y los hijos de madre no diabética (tabla 20) La raza de las madres influyó de manera importante en el PRN: hemos observado diferencias al comparar los grupos étnicos entre sí, siendo mayor el peso de los RN de origen subsahariano frente al resto.

Respecto a las características inmunoviroológicas de las madres, se observó que los pesos de RN en hijos de madre con CV indetectable anterior al parto era mayor que el del grupo de madres con CV detectable (tabla 20) y que la situación inmunológica también influía en el PRN: los hijos de madres con CD4 mayores a 500 cel/mm en el tercer trimestres de la gestación pesaban más y de manera estadísticamente significativa que los niños de madres inmunodeprimidas ( 2834 g ,DS +/- 538gr, vs 2565 g, DS +/-702),  $p = 0,026$ ). El empleo o no de TAR durante el primer trimestre no tuvo influencia en el peso de los RN.

El tipo de tratamiento ha influido también en el PRN, aunque las diferencias más significativas se observan entre el grupo de los niños cuyas madres no recibieron ningún tratamiento y el resto de las madres (2552 g DS +/-662 vs 2791 g, DS +/- 572.  $p = 0,05$ ). Los



hijos de madres que recibieron biterapia fueron los que más pesaron ( $x = 2947$ , DS  $\pm 535$ ), aunque no se encontró diferencia significativa al comparar este dato con el resto de las medias. El grupo que más pesó, después del grupo de los que recibieron biterapia intraútero, fueron aquellos que recibieron TARGA sin IP con AZT ( $x = 2902$  g, DS  $\pm 502$ ) y se hallaron también diferencias significativas al comparar esta media con la del grupo de niños sin tratamiento intraútero (2522 g vs 2902 g,  $p = 0,008$ ). Tabla 3. Se estudió el empleo de AZT, independientemente del empleo o no de otros fármacos, y se objetivó que los niños cuyas madres tomaron AZT tuvieron un mayor peso de RN que el resto: 2810 (DS  $\pm 559$ )g vs 2685 (DS  $\pm 590$ )g ( $p = 0,014$ ). Tabla 20

**TABLA 20.- GRUPOS DE PESO EN LA MUESTRA GENERAL (N= 601)**

<b>Grupos de Riesgo</b>	<b>Medias (g, DT)</b>	<b>p</b>
<b>Anemia</b>		0,003
<b>Sí</b>	2674 (605)	
<b>No</b>	2829 (559)	
<b>Madre Fumadora</b>		0,005
<b>Sí</b>	2814 (600)	
<b>No</b>	2661 (519)	
<b>Drogadicción madre</b>		0,023
<b>Sí</b>	2423 (557)	
<b>No</b>	2846 (562)	
<b>Etnia</b>		0,023
<b>Subsahariana</b>	2921 (640)	
<b>Resto</b>	2757 (566)	
<b>Diabetes</b>		0,695
<b>Sí</b>	2808 (482)	
<b>No</b>	2770 (589)	
<b>Empleo AZT (en la gestación)</b>		0,014
<b>Sí</b>	2810 (559)	
<b>No</b>	2685 (590)	
<b>Carga viral Trimestre 3º</b>		0,005
<b>Indetectable</b>	2866 (532)	
<b>Detectable</b>	2704 (588)	
<b>CD 4 maternos Trimestre 3º</b>		0,046
<b>&lt; 200</b>	2565 (702)	
<b>200-500</b>	2891 (538)	
<b>&gt;500</b>	2834 (503)	
<b>Tratamiento Antirretroviral</b>		0,05
<b>Sí</b>	2791 (572)	
<b>No</b>	2552 (662)	
<b>Tratamiento Trimestre 1º</b>		0,08
<b>Sí</b>	2671 (634)	
<b>No</b>	2790 (575)	
<b>Tratamientos:</b>		0,01
<b>No tratado</b>	2552 (662)	
<b>Monoterapia</b>	2757 (631)	
<b>Biterapia</b>	2947 (535)	
<b>TARGA no IP no AZT</b>	2788 (566)	
<b>TARGA no IP + AZT</b>	2902 (502)	
<b>TARGA + IP no AZT</b>	2708 (544)	
<b>TARGA + IP + AZT</b>	2743 (583)	

TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

IP.- Inhibidores de la Proteasa

AZT.- Zidovudina

## **5.2 Peso al nacimiento en no prematuros**

La media de este grupo es de 2967 g (DS +/- 427gg). Tabla 4. El peso de los RN cuyas madres emplearon drogas durante la gestación fue menor al resto del grupo: 2752 g (DS +/- 325) vs 3002 g (DS +/- 435) ( $p < 0,001$ ), así como los hijos de madre fumadora también pesaron menos al nacimiento que el resto del grupo: 2842 g (DS: +/- 363) g vs 3018 g (DS +/- 444) g ( $p < 0,001$ ). Tabla 4. Los niños de origen subsahariano pesaron más que los niños de otro origen étnico: 3203 g (DS +/-335) vs 2937 g (DS: +/- 438) ( $p < 0,001$ ). En este grupo de RN no prematuros, la anemia materna y las características inmunoviológicas maternas, no influyeron de manera significativa en el peso al nacimiento. Tampoco lo hizo el empleo de TAR en el primer trimestre. Tabla 21

Respecto al tratamiento, en este grupo de RN no prematuros, el de mayor peso es de nuevo el de los que recibieron biterapia intraútero (3156 g, DS: +/- 353), sin diferencias significativas al realizar la comparación por grupos de tratamiento. El siguiente grupo con más peso fue también, (al igual que en las comparaciones realizadas sin excluir los prematuros) el de los RN con TARGA sin IP con AZT intraútero: 3019 g (DS : +/- 408). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en ninguna de las comparaciones de pesos entre los grupo de tratamiento. Se estudió el empleo de AZT, independientemente del empleo o no de otros fármacos combinados y no se encontraron diferencias significativas, aunque existe una tendencia a presentar mayor peso en los RN cuyas madres tomaron AZT de las que no: 2982 (DS +/- 466) g vs 2902 (+/- 466) g ) ( $p = 0,09$ ). Tabla 21

**TABLA 21.- GRUPOS DE PESO EXCLUYENDO PREMATUROS (N=439)**

<b>Grupos de Riesgo</b>	<b>Medias</b>	<b>p</b>
<b>Anemia</b>		0,89
<b>Sí</b>	2964 (410)	
<b>No</b>	2970 (445)	
<b>Madre Fumadora</b>		< 0,001
<b>Sí</b>	2842 (363)	
<b>No</b>	3018 (444)	
<b>Drogadicción madre</b>		<0,001
<b>Sí</b>	2752 (325)	
<b>No</b>	3002 (435)	
<b>Etnia</b>		<0,001
<b>Subsahariana</b>	3203 (335)	
<b>Resto</b>	2937 (438)	
<b>Diabetes</b>		0,26
<b>Sí</b>	2879 (451)	
<b>.....No</b>	2974 (428)	
<b>Empleo AZT (en la gestación)</b>		0,12
<b>Sí</b>	2982 (406)	
<b>No</b>	2912 (466)	
<b>Carga viral Trimestre 3º</b>		0,27
<b>Indetectable</b>	3002 (419)	
<b>Detectable</b>	2944 (457)	
<b>CD 4 maternos Trimestre 3º</b>		0,21
<b>&lt; 200</b>	3003 (516)	
<b>200-500</b>	3007 (450)	
<b>&gt;500</b>	2974 (391)	
<b>Tratamiento Antirretroviral</b>		0,86
<b>Sí</b>	2968 (431)	
<b>No</b>	2983 (417)	
<b>Tratamiento Trimestre 1º</b>		0,59
<b>Sí</b>	2974 (426)	
<b>No</b>	2939 (471)	
<b>Tratamientos:</b>		0,16
<b>No tratado</b>	2983 (417)	
<b>Monoterapia</b>	2872 (547)	
<b>Biterapia</b>	3156 (353)	
<b>TARGA no IP no AZT</b>	2980 (435)	
<b>TARGA no IP + AZT</b>	3019 (408)	
<b>TARGA + IP no AZT</b>	2855 (469)	
<b>TARGA + IP + AZT</b>	2949 (399)	

TARGA.- Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

IP.- Inhibidores de la Proteasa

AZT.- Zidovudina

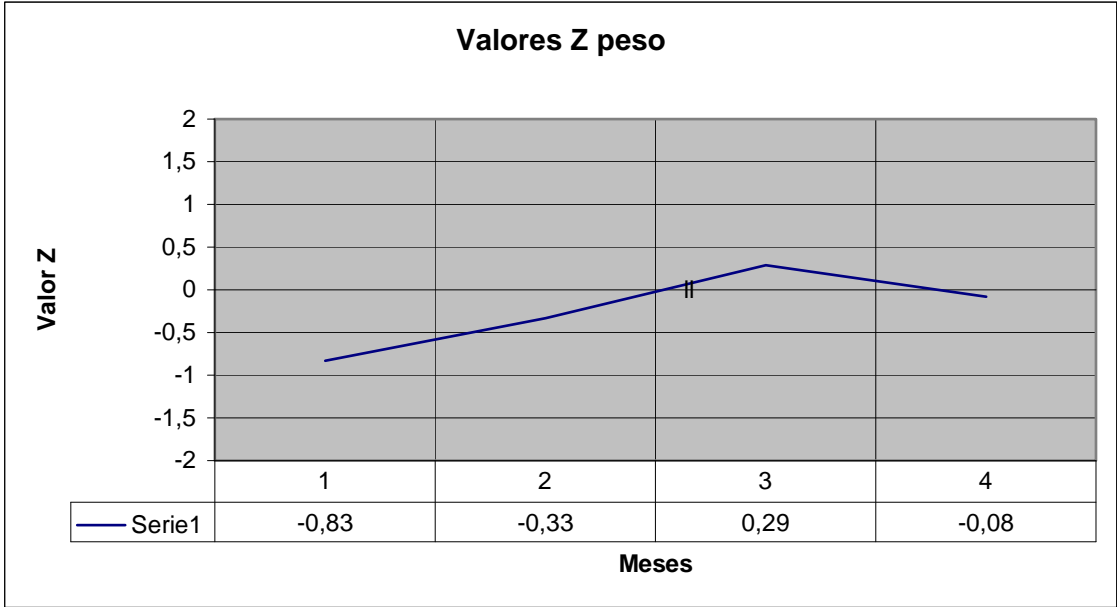
### **5-3 Desarrollo ponderoestatural**

Respecto al peso, las mayores diferencias ocurren al nacimiento, presentando este grupo de niños menos peso de RN que la población general ( $z = -0,83$ ) (DS: + 1,32). Figura 1. Estas mínimas diferencias desaparecen desde el sexto mes de vida en adelante. Respecto a la talla, las diferencias son mayores: los lactantes de esta población presentan longitudes algo menores a lo largo de los primeros 18 meses de vida: valor  $z$  al nacimiento.  $z = -1,02$ , (DS  $\pm 1,0$ ), valor  $z$  a los 18 meses  $z = -0,32$  (DS  $\pm 1,06$ ). De la misma manera ocurre con las medidas del PC. Tabla 22. Figuras 5.1; 5.2; 5.3 y 5.4

**Tabla 22 Desarrollo ponderoestatural y PC de los niños no prematuros.**

Control teórico de seguimiento de la visita NO PREMATUROS		N		Media	Desv. típ.
		Válidos	Perdidos		
,0	Z Peso	409	30	-,8316	1,32015
	Z Talla	439	0	-1,0235	1,00263
	Z Per Craneal	331	133	-,5943	1,43870
6,0	Z Peso	238	110	,3353	1,49021
	Z Talla	278	70	-,1337	1,42377
	Z Per Craneal	147	201	,1541	1,57299
12,0	Z Peso	164	90	,2866	1,29285
	Z Talla	194	60	-,1453	1,24823
	Z Per Craneal	70	184	-,1416	1,63503
18,0	Z Peso	82	50	-,0850	1,26212
	Z Talla	85	47	-,3245	1,06376
	Z Per Craneal	18	114	-,3183	1,28173

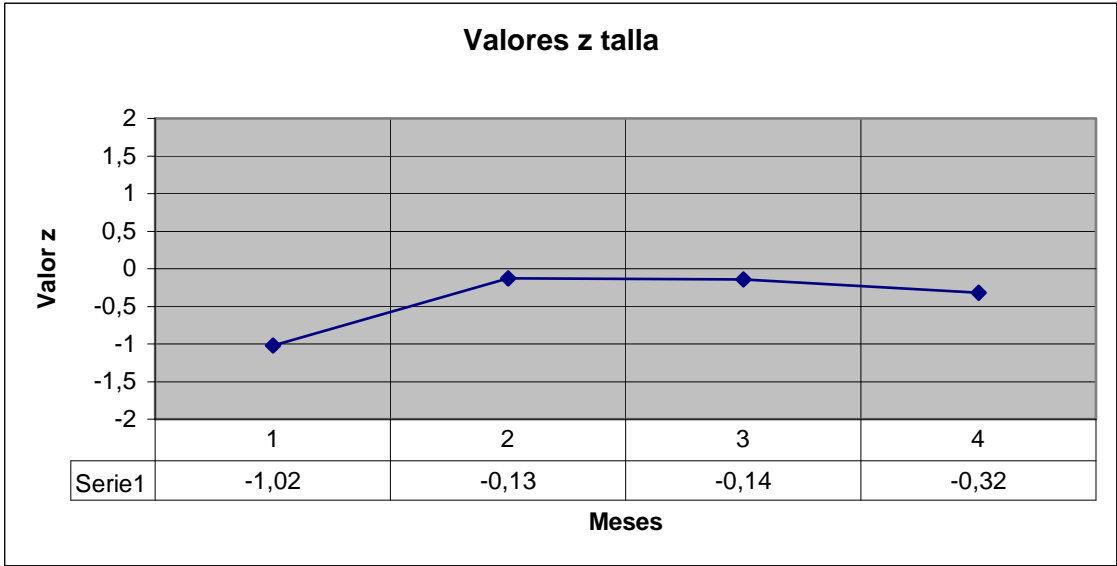
**Fig 5.2 Grafica de valores z respecto al peso en lactantes no prematuros hasta los 18 meses de edad**



1.-

Nacimiento; 2.- 6 meses; 3.-12 meses; 4.-18 meses

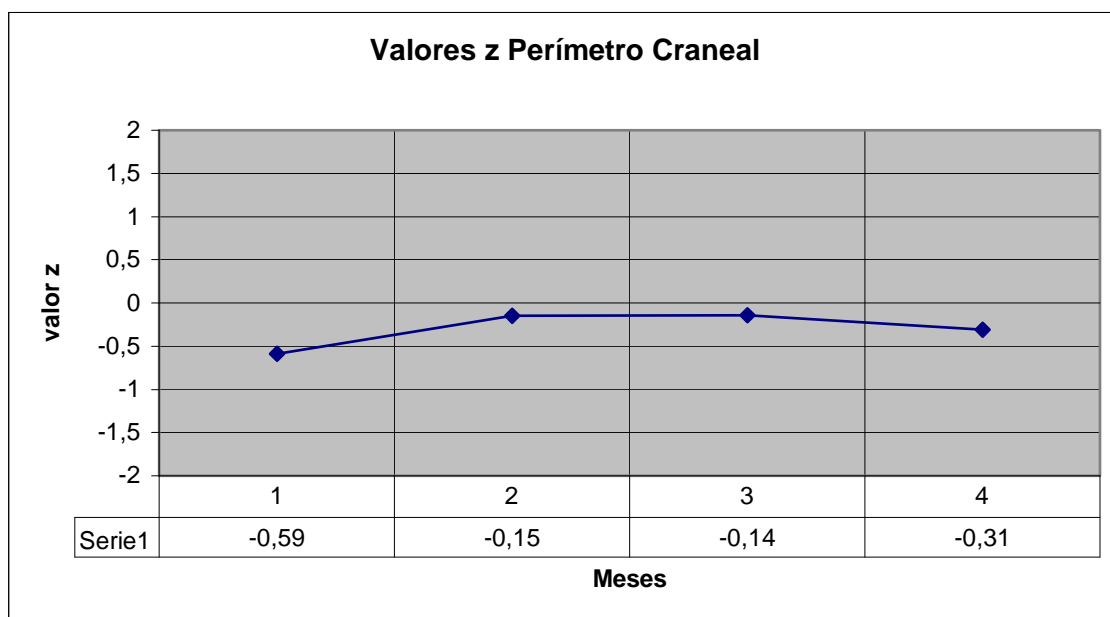
**Fig 5.3 Grafica de valores z respecto a la talla en lactantes no prematuros hasta los 18 meses de edad**



1.-

Nacimiento; 2.- 6 meses; 3.-12 meses; 4.-18 meses

**Fig 5.4 Grafica de valores z respecto al Perímetro Cefálico en lactantes no prematuros hasta los 12 meses de edad**



**1.-**

Nacimiento; **2.-** 6 meses; **3.-**12 meses; **4.-**18 meses

Hemos analizado los datos antropométricos según el tratamiento recibido intraútero y, de manera global, no hubo tampoco diferencias significativas al comparar cada grupo de tratamiento con la población general. Tabla 23; Figuras 6.1; 6.2; 6.3 y 6.4. Respecto al peso, las mayores diferencias ocurren al nacimiento en el grupo de hijos de madres no tratadas ( $z = -0,93$ ; IC 95%:  $-0,03 / -1,8$ ). Posteriormente, los niños que recibieron TARGA intraútero ganan más peso incluso que la población general, (valor  $z$  a ls 6 meses para el grupo de TARGA con IP:  $z = 0,49$ ; IC 95%:  $+2,04 / -1,08$ ; valor  $z$  a los 6 meses para el grupo TARGA sin IP,  $z = 0,06$ ; IC 95%:  $+1,45 / -1,33$ ) si bien estas mínimas diferencias desaparecen a los 18 meses. Hemos observado también al estratificar por grupos de tratamiento, pequeñas diferencias no significativas respecto a la talla desde el nacimiento y que se mantienen a los 18 meses de vida, con valores  $z = -0,21$  (IC 95%:  $+0,85 / -1,27$ ) para el grupo de hijos de madres tratadas con TARGA con IP y  $z = -0,47$  (IC 95%:  $+0,49 / -1,43$ ) en el grupo de lactantes hijos de madres tratadas con TARGA sin IP. No existen datos suficientes para analizar las diferencias entre tratados y no tratados. Por último, y respecto al PC, a los 12 meses de vida no se objetivan diferencias significativas respecto a la población general en los niños tratados con TARGA bien con IP: ( $z = -0,09$ ; IC 95%:  $+1,59 / -1,77$ ) o sin IP ( $z = -0,36$ , IC 95%:  $+1,12 / -1,84$ ), aunque no hemos obtenido datos suficientes para comparar el PC de los niños no tratados respecto a la población general a los 18 meses de vida. Tabla 23



**Tabla 23.- Desarrollo ponderoestatural de los niños no prematuros según tratamiento AR recibido intraútero**

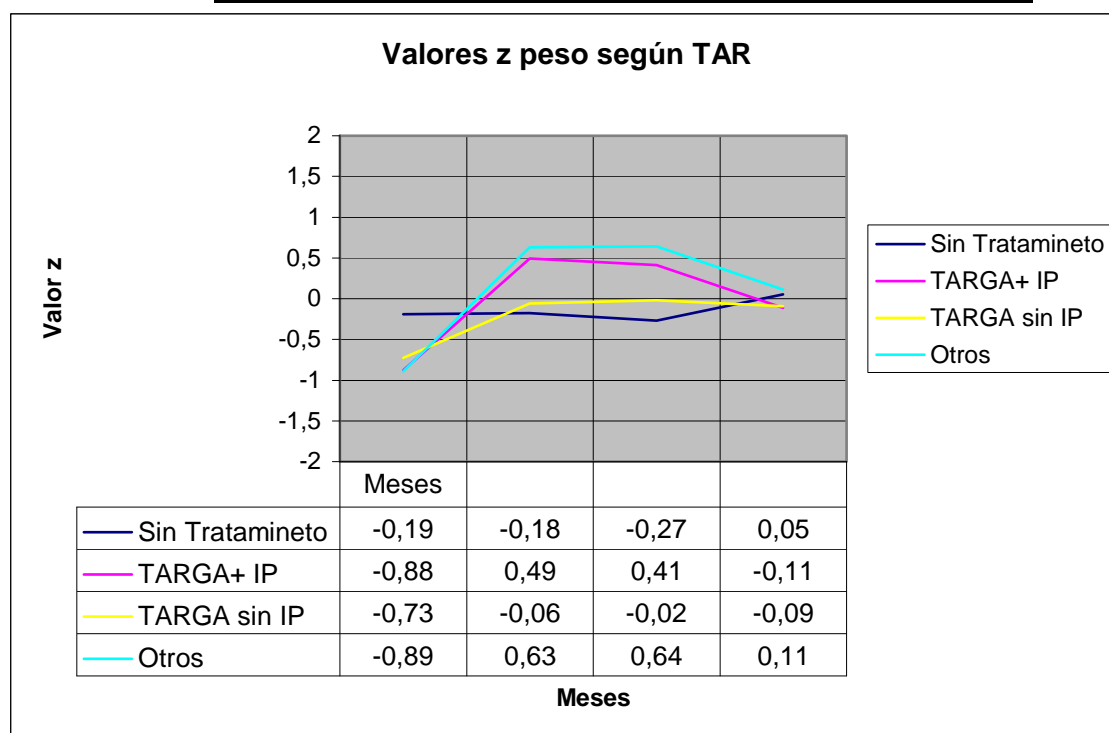
Control teórico de seguimiento de la visita	TTO		N		Media	Desv. típ.
			Válidos	Perdidos		
,0	Z Peso	Sin tto.	18	6	-,9128	,90751
		TARGA con IP	152	63	-,8817	1,18250
		TARGA sin IP	129	39	-,7385	1,43395
		Tratada otros	43	14	-,8998	1,57460
	Z Talla	Sin tto.	24	0	-,8838	1,00978
		TARGA con IP	211	4	-1,1072	,99546
		TARGA sin IP	164	4	-,9766	,93706
		Tratada otros	53	4	-,8983	1,20547
	Z Per Craneal	Sin tto.	17	7	-,6706	1,03754
		TARGA con IP	148	67	-,6859	1,36430
		TARGA sin IP	123	45	-,5309	1,45800
		Tratada otros	43	14	-,4300	1,75849
6,0	Z Peso	Sin tto.	10	6	-,1840	1,35263
		TARGA con IP	119	46	,4934	1,55597
		TARGA sin IP	80	50	,0585	1,39612
		Tratada otros	29	8	,6290	1,41265
	Z Talla	Sin tto.	13	3	-,0938	1,12340
		TARGA con IP	133	32	-,2271	1,45719
		TARGA sin IP	100	30	-,1280	1,49072
		Tratada otros	32	5	,2203	1,14842
	Z Per Craneal	Sin tto.	4	12	,6175	,61824
		TARGA con IP	70	95	,0980	1,63568
		TARGA sin IP	48	82	,1348	1,48811
		Tratada	25	12	,2744	1,70727

12,0	Z Peso	otros	6	2	,3583	1,32344
		Sin tto.	88	35	,4059	1,12589
		TARGA con IP	54	47	-,0207	1,52501
		TARGA sin IP	16	6	,6406	1,20428
	Z Talla	Tratada otros	7	1	,0543	,98867
		Sin tto.	98	25	-,0677	1,14394
		TARGA con IP	71	30	-,3776	1,36743
		TARGA sin IP	18	4	,2706	1,31072
	Z Per Craneal	Tratada otros	3	5	,5800	,96995
		Sin tto.	35	88	-,0943	1,68276
		TARGA con IP	21	80	-,3638	1,48473
		TARGA sin IP	11	11	-,0645	1,98668
18,0	Z Peso	Tratada otros	1	4	,0500	
		Sin tto.	44	20	-,1089	1,23867
		TARGA con IP	30	22	-,0993	1,11225
		TARGA sin IP	7	4	,1071	2,11623
	Z Talla	Tratada otros	1	4	-,6200	
		Sin tto.	46	18	-,2026	1,06996
		TARGA con IP	31	21	-,4752	,96740
		TARGA sin IP	7	4	-,4157	1,52361
	Z Per Craneal	Tratada otros	0	5		
		Sin tto.	11	53	-,2718	1,43158
		TARGA con IP	3	49	,7333	,50718
		TARGA sin IP	4	7	-1,2350	,26864
		Tratada otros				

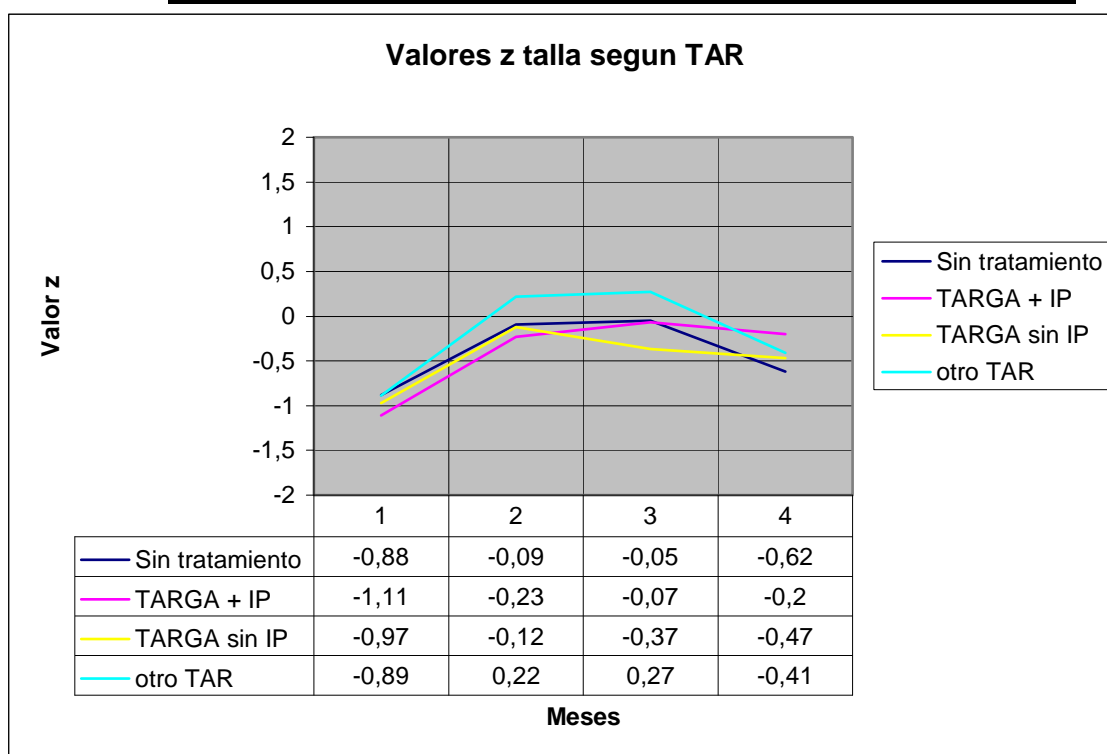
**Figura 6.1 Valores de z globales de medias ponderoestaturales**

Control teórico de seguimiento de la visita	Z Peso	Z Talla	Z IMC	Z Perímetro Craneal
0 meses	,500	,436	,215	,815
6 meses	,072	,183	,412	,855
12 meses	,351	,208	,460	,822
18 meses	,982	,767	,198	,102

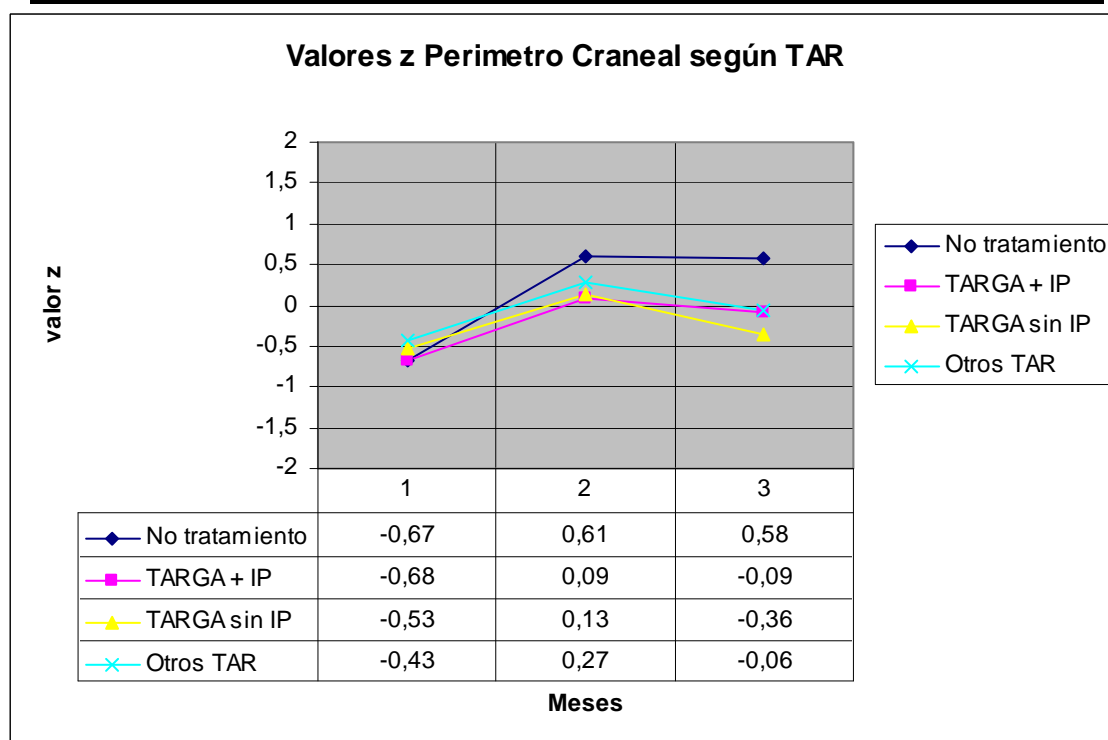
**Fig 6.2 Grafica de valores z respecto al peso en lactantes no prematuros hasta los 18 meses de edad, comparando según tratamiento recibido intraútero**



**Fig 6.3 Grafica de valores z respecto a la talla en lactantes no prematuros hasta los 18 meses de edad, comparando según tratamiento recibido intraútero**



**Fig 6.4 Grafica de valores z respecto al Perímetro Cefálico en lactantes no prematuros hasta los 12 meses de edad, comparando según tratamiento recibido intraútero**



## **DISCUSIÓN**

## **1.- Parte I ¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana? Análisis de casos de Transmisión Vertical**

La tasa de TV en la cohorte perinatal de Madrid es similar a la de otras cohortes europeas <sup>57-66</sup> donde se recoge el seguimiento de gestantes VIH positivas y de sus recién nacidos. Esta tasa, el 1,4% (IC 95%: 0,7-2,68) no refleja la eficacia de las medidas de prevención de la TV, ya que los casos de TV son el resultado, en su gran mayoría (8 de 9) de “oportunidades perdidas” en la prevención: gestaciones mal controladas (o con mala adherencia al TAR) o profilaxis del RN insuficientes (según las indicaciones actuales). Sin embargo, sí refleja la efectividad en la práctica clínica de una amplia cohorte.

A la vista de los datos y en el periodo estudiado, se debe destacar como factor causal más importante asociado a la TV, la falta de TAR durante la gestación. Sólo 1 de las 7 gestantes que no tomaron TAR era inmigrante. El resto eran mujeres españolas, potenciales usuarias del sistema de salud en nuestro país, y que por diversos motivos (ocultación del embarazo, drogadicción, marginalidad) no solicitaron ayuda en el seguimiento de su gestación.

Es de destacar también que en esta serie de casos de TV, ninguno corresponde a niños de gestantes diagnosticadas durante el embarazo. El estudio colaborativo europeo, sin embargo, encuentra una tasa mayor de TV en las gestantes que iniciaron TARGA durante la gestación (1,92%) que en aquellas que lo iniciaron previamente (0,25%). <sup>67</sup>

La CV indetectable es el objetivo del tratamiento en la mujer gestante VIH. Aunque la TV puede ocurrir incluso cuando la CV es indetectable <sup>67-69</sup>, la tasa de TV aumenta 2,4 veces por cada aumento de un logaritmo en la CV plasmática<sup>67</sup>. Según las actuales recomendaciones españolas <sup>18, 19</sup>, británicas <sup>21</sup>, y americanas <sup>20, 22</sup> cuando una gestante VIH presenta una CV

indetectable en el último trimestre, el parto por vía vaginal ha de ser la norma. Sin embargo, en el último informe del Grupo Colaborativo Europeo, la cesárea programada se asoció a una disminución del 90% en las pacientes con CV indetectable <sup>57</sup> Estos resultados aún tienen que contrastarse y es aún muy prematuro indicar cesárea programada sistemática en todas las gestantes VIH+ independientemente de su carga viral.

Una de las gestantes de nuestra serie (caso 9) transmitió la infección a su recién nacida, a pesar de contar con una CV plasmática indetectable (< 50 copias/ml) tras recibir TARGA durante la gestación. Además, se administró AZT iv intraparto y oral al RN durante 6 semanas. La vía elegida para el parto fue la vaginal, siguiendo las recomendaciones actuales para dichas gestantes <sup>18- 22</sup>. Sin embargo, en casos aislados, la CV plasmática podría no representar la actividad del virus en el tracto genital femenino y eso podría justificar los raros casos de transmisión vertical en gestantes con CV plasmática indetectable (se ha establecido una tasa de TV en torno al 0,6% en gestantes con CV< 1000 que reciben TARGA <sup>68- 70</sup>.) Aunque las cifras de CV plasmática y la existencia de virus (bien en la fracción celular como provirus o en la fracción libre de células) en las secreciones cervicovaginales están correlacionadas <sup>71- 76</sup> una CV plasmática indetectable no garantiza ausencia del virus en el tracto genital: hasta en el 30% de las mujeres con CV indetectable se encontró secreción de virus en las secreciones cervicovaginales.<sup>75</sup> Por lo tanto, el TAR y la administración de AZT intraparto no garantizaría la ausencia de VIH en el tracto genital <sup>67- 76</sup>.

En 5 casos de nuestra serie, no se llevó a cabo la administración de AZT iv intraparto. Como se describe en el estudio descriptivo de las madres de la cohorte perinatal de Madrid <sup>52</sup> un 6% de las madres no recibieron tratamiento en el parto, bien por falta de tiempo al presentarse la gestante ya en periodo expulsivo o por ser la seropositividad para VIH desconocida. Se

desconoce cual es el grado de prevención de esta medida, aunque pudiera ser el factor menos influyente en la prevención de la TV: en las guías que se han mencionado previamente, y basándose en datos de la Cohorte Perinatal Francesa<sup>55</sup> la administración de AZT iv intraparto se considera “no esencial” en el grupo de mujeres con TARGA y CV < 50 cpas/ml.<sup>77</sup>

No se ha definido aún el papel del TAR preventivo en el RN en la reducción de la TV. A la vista de las recomendaciones actuales, sólo el TAR pautado al RN del caso 9 (que recibió monoterapia con AZT por ser un RN de bajo riesgo) y a los RN 7 y 8 (que recibieron triple terapia durante 4 semanas por ser de alto riesgo) pueden considerarse la profilaxis completa recomendada. El resto, y siguiendo siempre las recomendaciones vigentes<sup>18-23</sup>, que recomiendan triple terapia mantenida durante 4-6 semanas en RN con alto riesgo de TV, habrían recibido tratamiento insuficiente (mono o biterapia). Existen diferencias entre las recomendaciones americanas respecto al TAR profiláctico en RN de alto riesgo y las europeas. En las primeras, más conservadoras, se baraja aún la biterapia (con AZT más Nevirapina ó Lamivudina) e incluso la monoterapia con AZT exclusivamente, en aquellos RN con alto riesgo de TV<sup>20, 22-23</sup>, a diferencia de las españolas y europeas<sup>18, 19, 21</sup>, donde se subraya la conveniencia de pautar triple terapia a estos RN de alto riesgo. En los casos 1 al 6 se siguieron posiblemente las recomendaciones más conservadoras.

.En nuestra serie, la proporción de TV intraútero (un tercio de los casos) resulta algo mayor de lo esperado, ya que habitualmente ésta supone habitualmente un 15-20% de los casos de TV<sup>1-3, 29</sup>. Estas diferencias entre nuestros resultados y lo publicado en la literatura se deben probablemente al escaso número de pacientes de nuestra serie. Podemos asumir en el resto de los casos que la infección ha sido intraparto, ya que se evitó la lactancia materna en todos los RN.



El diagnóstico de infección por VIH en el caso 5 se demoró 21 meses: se trataba de una niña de raza negra infectada por un subtipo viral poco común, el VIH-1 A/G. Este subtipo de virus VIH-1 grupo M “no B”, pertenece a las llamadas “Formas recombinantes circulantes”, que recientemente han sido descritas como el subtipo de VIH-1 más predominante en algunos países de África subsahariana como Camerún y Senegal <sup>78</sup>. En el estudio europeo pediátrico PENTA 5, la morbilidad de esta forma recombinante no fue distinta al resto de los subtipos, pero sí se observaron fallos en la detección tanto del genoma viral al diagnóstico como de resistencias frente a antirretrovirales <sup>79</sup>. De igual modo, se han descrito frecuentes resultados falsamente negativos en las pruebas diagnósticas de cribado en los pacientes, en su mayoría subsaharianos, infectados por subtipos de VIH-1 grupo M “no B”, ya que los métodos de detección están basados en secuencias de subtipos B <sup>80, 81</sup>. En este caso, el diagnóstico de infección por VIH sólo se sospechó cuando la niña mostró IgG anti VIH persistentemente elevados a la edad de 21 meses. Se realizó entonces una PCR de ARN (cuantitativo, y más sensible) que mostró entonces una CV de 5,3 log copias/ml.

Las CV iniciales de todos los casos eran elevadas, como suele ser la norma <sup>2-4, 82-85</sup>. La terapia triple en el RN podría retrasar el diagnóstico de infección como sugieren las conclusiones de la Cohorte Perinatal Francesa <sup>58, 86</sup>, si bien en nuestro estudio el pequeño número de casos impide extraer conclusiones.

Es de destacar que el diagnóstico de infección VIH se realizó durante un ingreso hospitalario por causa infecciosa en 4 de los casos (1, 2, 4, 9). Estos cuatro RN debutaron en estadio clínico C antes de los 6 meses de vida. Según los resultados de las distintas cohortes de lactantes infectados por TV (en los años anteriores a la instauración del TARGA y las terapias de prevención de la TV), entre un 18 y un 25% de ellos cumplen criterios diagnósticos de SIDA

antes de cumplir el año de edad <sup>25-28</sup>. Aunque estos datos no son directamente comparables por tratarse en nuestro caso de lactantes a los que se aplicaron diversas medidas de prevención de la TV, cabe decir que en nuestra serie, esta proporción resultó algo mayor (44%).

Respecto a las analíticas realizadas a estos niños, bien durante algún ingreso o en el seguimiento rutinario, sólo tres (casos 2, 4, 5) mostraban alteraciones como anemia o hipertransaminasemia, que, junto con la trombopenia y la leucopenia, son hallazgos habituales, pero no específicas, al inicio de la infección por VIH <sup>2-4, 82-85</sup>.

Este estudio está limitado por consistir exclusivamente en el análisis de una serie de 9 casos. Las conclusiones de este corte transversal pudieran no ser aplicables en otras poblaciones donde se consideraran exclusivamente objeto de estudio gestantes con TAR, o en las que se hubieran excluido a las gestantes diagnosticadas tras el parto.

En conclusión, en nuestra serie hemos identificado fallos en la prevención de la TV u oportunidades perdidas en el 89% de los niños infectados. El factor causal más determinante de la TV en este estudio ha sido la ausencia de TAR en las madres gestantes. Por otro lado se observa cómo el tratamiento con AZT iv en el parto no alcanza a todas las gestantes seropositivas. Queremos destacar también la puesta en práctica de TAR preventivos en los RN de alto riesgo con tres fármacos desde 2004, aunque la eficacia de esta medida no está claramente definida. También queremos llamar la atención sobre el número de PCR que fueron necesarias para llegar al diagnóstico (media: 2,5). En la práctica clínica a menudo se afirma que una segunda PCR negativa a las 6-8 semanas permite prácticamente descartar el diagnóstico. En esta serie vemos que no ha sido así. Respecto al diagnóstico, hemos observado que el ingreso por

causa infecciosa de un lactante menor de 3 meses en riesgo de TV debiera ser un factor de sospecha.

Nuestro análisis refleja las deficiencias de la profilaxis, u “oportunidades perdidas” en una sociedad occidental con acceso libre y gratuito a todas las medidas de prevención de la TV conocidas actualmente. Son necesarias medidas que mejoren el acceso al sistema de salud y al TAR de gestantes con mal control de su embarazo, ya que son sus RN los de mayor riesgo de infección en nuestro país.

## **2.- Parte II. Anemia y Neutropenia.**

### **2.1 Anemia.**

En el presente estudio, se ha estudiado la influencia que una serie de variables podría tener en el desarrollo de citopenias en una cohorte de niños no infectados hijos de madre infectada por VIH tipo 1. En esta cohorte, similar a otras europeas en aspectos como el uso de antirretrovirales, características maternas, características de los lactantes, tasa de prematuridad (22,2%) y tasa de transmisión vertical (1,42%)<sup>57-66</sup> hemos observado una prevalencia alta de anemia, un 30,1%, similar a las descritas en otras series recientes, cuyas tasas oscilan entre 24% y 53,8%<sup>87-95</sup>. La tasa de anemia toxicidad grado 2 ó mayor (moderada o grave) fue del 4,3% (27 niños), y 14 niños precisaron transfusión. Revisados dichos pacientes, todos menos 2 eran prematuros, precisaban asistencia ventilatoria ó tenían alguna patología grave, como enfermedad de membrana hialina, sangrado materno por desprendimiento de placenta, sepsis neonatal o sufrimiento fetal, con lo que en el presente estudio no existen datos que asocien el uso de AZT con el riesgo de anemia grave y la necesidad de transfusión. La proporción de anemia en prematuros fue mayor, 47,7% frente a un 28% en no prematuros, así como la prevalencia de anemia toxicidad grado 2 ó mayor (3,5%). Dos hechos justifican estas diferencias: por un lado, la mayor prevalencia global de anemia en el prematuro; por otro lado, debido a la dificultad para la metabolización y eliminación de fármacos en este grupo de lactantes, los niveles plasmáticos de antirretrovirales permanecen elevados más tiempo, pudiendo provocar efectos adversos mayores ó más duraderos. Los lactantes con bajo peso al nacimiento y aquellos con muy bajo peso al nacimiento presentaron también mayores tasas de anemia de cualquier grado: 47,1 % en los menores de 1500 gr frente a 29% en los mayores de 2500 gr. aunque no se ha controlado para prematuridad en los menores de 1500 gramos. No se ha observado que el origen subsahariano del niño y el empleo de Metadona por parte de la madre supongan aumento de riesgo para presentar anemia. En el presente estudio, hemos observado que el tratamiento materno durante la

gestación con TARGA más IP supone un aumento de riesgo para que el lactante presente anemia de cualquier grado, independientemente si se ha usado AZT como parte del régimen del TARGA o no. ( $p=0,016$ ). Dicho aumento de riesgo de anemia en el lactante con el empleo de TARGA en la mujer embarazada se ha observado en otra cohorte alemana <sup>88</sup>, aunque en esa población no se obtuvo aumento de riesgo con el empleo de IP durante el embarazo. Por otra parte, en una cohorte latinoamericana <sup>89</sup>, se observó sin embargo un efecto protector en el desarrollo de anemia con el empleo de TARGA por parte de la madre gestante. La patogénesis de la anemia producida por el AZT ha sido ya estudiada <sup>48-50</sup>, sin embargo, los efectos hematológicos (y la farmacodinamia en la circulación materno-fetal) de la combinación de distintos antirretrovirales, entre ellos los IP, en el feto y el lactante, aún es una materia de estudio. Sin embargo el grupo que mayor proporción de anemia presentó fue el grupo de los no tratados. Esto puede ser debido a que se trata, en su totalidad, de gestaciones no controladas, con una elevada tasa de prematuridad y bajo peso, lo que podría ser un factor de confusión. Por otro lado, el empleo, cada vez mayor de triple terapia profiláctica en el recién nacido de riesgo, no parece aumentar de forma significativa el riesgo de anemia de cualquier grado en el lactante, aunque en el presente estudio se observa un efecto protector con el empleo de doble terapia con NVP, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Las cifras nadir de Hb coinciden con la suspensión del tratamiento profiláctico, al mes y medio de vida. En el presente estudio no se ha observado que la anemia persista más allá de los 6 meses de vida, al igual que en otras cohortes <sup>88, 89, 91, 92</sup>, y en contraste con la cohorte perinatal francesa <sup>90</sup>, donde las cifras de hb permanecen disminuidas en los niños expuestos hasta la edad de 18 meses.

## **2.2 Neutropenia.**

Los efectos hematológicos del AZT en la gestante no se ciñen exclusivamente a la serie roja, sino que afectan a plaquetas y leucocitos, como ya ponían de manifiesto series realizadas en países africanos<sup>92, 93</sup>, y posteriormente en países europeos y americanos<sup>87- 91, 94- 96</sup>. Con el uso de otros tratamientos combinados, la proporción de lactantes con neutropenia es mayor: la prevalencia en nuestro estudio fue de 41,9%, también similar a la encontrada en la serie alemana (48%)<sup>88</sup>. La prevalencia de leucopenia moderada-grave fue de 16,2%. En el seguimiento de la cohorte, no se describieron bacteriemias o sepsis secundarias a neutropenia graves. El grado de neutropenia fue mayor en prematuros (54,5% vs 42,1,  $p<0,01$ ) probablemente debido a que su capacidad para metabolizar fármacos es menor y es en esta población donde se potencian habitualmente los efectos adversos. Esta diferencia se mantuvo también al analizar la neutropenia moderada-grave. Los lactantes de bajo y muy bajo peso al nacimiento tuvieron más riesgo de presentar neutropenia. Los lactantes de raza negra presentaron mayor prevalencia de neutropenia de cualquier grado (50% vs 44%), aunque tampoco se encontraron diferencias significativas. En otras series más amplias<sup>90, 91, 94</sup>, se observa este mismo fenómeno, comprobándose algo que, aunque no ha sido estudiado en toda su extensión, ya fue observado a principios de la década pasada: la población de origen subsahariano presenta cifras de neutrófilos menores a la población de otras razas.<sup>97</sup> Por otro lado, el empleo de metadona por parte de la madre gestante no influyó en la prevalencia de neutropenia. Al estratificar por grupos de tratamiento, encontramos la menor prevalencia de neutropenia en los niños que recibieron monoterapia o biterapia, y la mayor, en los niños que recibieron TARGA intraútero o ningún tratamiento, pero no se obtuvo significación estadística. Al analizar las características clínicas de las madres, se observa que existe una tendencia a presentar una mayor proporción de neutropenia en los hijos de madres que presentaron anemia en el último trimestre respecto a los hijos de madres que no presentaron anemia (54,3% vs 42%,  $P=0,16$ ). La CV materna y los CD4 maternos

no influyeron. El tipo de profilaxis recibida por el recién nacido tampoco influyó en la prevalencia de neutropenia. En el seguimiento de estos niños, se observa que la mayor prevalencia de neutropenia ocurre a las seis semanas, momento de la interrupción de la profilaxis y, que, al contrario que en el caso de la anemia, esta neutropenia persiste en un 12,5% de los lactantes a los 18 meses. Ese dato concuerda con los resultados de otras series europeas <sup>90, 94</sup>, pero no se encuentra en la cohorte WITS <sup>91</sup> ni en un estudio realizado en Malawi <sup>92</sup>. En el seguimiento del estudio colaborativo europeo, se observó además disminución de las cifras totales de neutrófilos incluso hasta la edad de ocho años en los niños no infectados expuestos a antirretrovirales, en contraste con niños no expuestos.<sup>94</sup>.

Las citopenias estudiadas, en definitiva, cursan de manera asintomática y los factores de riesgo más significativamente relacionados con éstas en los hijos no infectados de madres VIH positivas son, acorde con estos resultados, la prematuridad, el bajo peso al nacimiento y el tratamiento intraútero con TARGA e IP. La anemia es ciertamente transitoria, pero la granulocitopenia puede durar en un 12,5% de los niños durante los primeros años de vida, sin significación clínica.

### **3.- Parte III. Exposición a antirretrovirales y toxicidad mitocondrial**

Los estudios publicados acerca de la toxicidad mitocondrial asociada al tratamiento antirretroviral en niños expuestos intraútero muestran resultados muy dispares.<sup>51, 98-113</sup> La mayor parte de estos trabajos no asocian una toxicidad clínicamente relevante, a excepción del estudio publicado desde la cohorte perinatal francesa, donde se observaron casos aislados con clínica significativa, incluso en lactantes no infectados de 18 meses de edad expuestos intraútero y perinatalmente, e incluso dos casos fatales de acidosis láctica secundaria a toxicidad mitocondrial.<sup>51</sup> Como se ha comentado en la introducción, esto no ha sido corroborado en otras cohortes<sup>34, 39, 40, 108</sup>. Muchos de los trabajos publicados no muestran resultados ajustados al uso de drogas durante la gestación, la presencia de prematuridad, el estado inmunoviológico de la madre, o el fármaco usado. En este estudio pretendíamos analizar la toxicidad mitocondrial de manera general y de cada fármaco por separado, para detectar diferencias entre los distintos fármacos que se emplean actualmente durante la gestación para prevenir la TV del VIH.

#### **3.1 Hiperlactatemia.**

Hemos encontrado un alto porcentaje de hiperlactatemia entre los lactantes menores de 3 meses de la cohorte, sin que se halla notificado a la base morbilidad asociada. Los porcentajes de hiperlactatemia, entre los lactantes de los que se dispone de datos analíticos, oscilan entre el 43% (a los 15 días de vida) y el 49% (al mes y medio de vida). Debido al diseño de recogida de datos en la base, en la que no se solicitó bioquímica más allá de los tres meses, no se ha podido conocer la evolución de estos porcentajes. La prevalencia de hiperlactatemia en lactantes expuestos intraútero ha sido descrita hasta en el 92% de los tratados<sup>111</sup>, por lo que existen autores que afirman que la presencia aislada de hiperlactatemia asintomática no es un marcador precoz de acidosis láctica, por lo que se debería de considerar no solicitar esta prueba



en este tipo de cohortes, siempre que el lactante se encontrara asintomático <sup>111</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que estos valores pueden permanecer elevados hasta más allá de los 6 y los 18 meses en un porcentaje pequeño de lactantes (0,26%)<sup>112</sup>, por lo que existe también controversia respecto a la indicación de seguir la evolución de estas hiperlactatemias y de su significado a largo plazo. En el análisis fármaco a fármaco, no hemos objetivado diferencias significativas en la prevalencia de hiperlactatemia en los lactantes según el fármaco empleado por la gestante, con la excepción del abacavir, hecho que contrasta con la consabida escasa toxicidad mitocondrial de este ITIAN <sup>29, 31, 32, 100</sup>. Estos casos no asociaron clínica de acidosis láctica. En otras series se ha descrito mayor proporción de hiperlactatemia en los expuestos a didanosina intraútero, pero en nuestra base objetivamos precisamente menor porcentaje de hiperlactatemia entre los expuestos a ddI, aunque solamente en el análisis de los 15 días de vida. Es probable que el pequeño tamaño del grupo (n=30) de los expuestos justifique este hallazgo no esperado. En todo caso, es necesario subrayar la ausencia de morbilidad neurológica significativa asociada a hiperlactatemia por daño mitocondrial, como también se afirma en un estudio reciente sobre desarrollo neurológico en niños expuestos a TAR.

### **3.2 Hipertransaminasemia.**

Respecto a la elevación de las transaminasas, no encontramos casos significativos de esteatosis hepática ni esteatohepatitis secundaria a toxicidad mitocondrial, ni tampoco hemos hallado ningún fármaco usado intraútero que asocie mayor proporción de hipertransaminasemia en el lactante a lo largo de sus tres primeros meses de vida. La prevalencia de hipertransaminasemia (para GOT ó GPT) oscila en nuestra cohorte entre el 3% y el 17%, según hemos comentado, valores que se sitúan en el rango descrito por otras cohortes (6-30%) <sup>115- 118</sup>. En un estudio realizado en 152 niños y adolescentes infectados, se encontró un porcentaje de toxicidad hepática del 19,7%, de grado 1 en todos ellos, y de los cuales la mitad presentó

esteatohepatosis demostrada ecográficamente. Todos ellos recibían TARGA<sup>118</sup>. En otro estudio realizado en Madrid entre 222 adultos infectados por VIH que recibían TAR, el porcentaje de hipertransaminasemia fue del 9%, y las variables más fuertemente asociadas fueron la coinfección por VHC, el abuso de alcohol y la edad.<sup>117</sup>

### **3.3 Hiperamilasemia**

La presencia de pancreatitis en niños no infectados con VIH, pero expuestos a TAR perinatal para prevención de la TV ha sido descrita aisladamente como manifestación de daño mitocondrial, aunque la pancreatitis ocurre más habitualmente en niños contagiados por el VIH y sometidos a TAR, hasta en un 24% en algunas series<sup>119-120</sup>. En este estudio no hemos encontrado ninguna pancreatitis que hubiera sido comunicada a la base, si bien se encontraron 8 casos aislados de elevación de amilasa (sin elevación significativa de lipasa y sin manifestaciones clínicas).

En este estudio no hemos podido obtener las cifras de la bioquímica más allá de los 3 meses de vida, por el diseño previo de la base, en la que ya no se solicitaban datos bioquímicos a partir de esta edad, y dado que el análisis, (aunque el diseño de la base es prospectivo), se ha hecho de manera retrospectiva. Hemos eliminado del análisis para cada fármaco a los niños prematuros y a los expuestos intraútero a sustancias de abuso, por ser los factores que más pueden influenciar el metabolismo mitocondrial basal, y no hemos ajustado por características inmunoviológicas de la madre, ni otras características de la gestación, ya que los grupos de tratamiento de cada fármaco, son ya de por sí, pequeños, y estratificar los grupos según estas variables produciría grupos de comparación demasiado pequeños.

En conclusión, hemos encontrado un alto porcentaje de lactantes expuestos a TAR intraútero con hiperlactatemia, acorde con los resultados de otras series, sin que se halla comunicado morbilidad asociada a este fenómeno, y no hemos podido asociar mayor prevalencia de hiperlactatemia en los lactantes, a ningún fármaco de los usados en la gestación. Por otro lado, en nuestra base no hay evidencia de hepatitis o pancreatitis secundaria a fármacos o como expresión de daño mitocondrial.

#### **4.- Parte IV. Malformaciones congénitas.**

##### **4.1 Descripción de las Malformaciones Congénitas y prevalencia.**

Como se ha descrito en la introducción, se ha asociado el empleo de Efavirenz<sup>29, 31-33, 121-124</sup>, zidovudina<sup>29, 31-33, 35, 125, 126</sup> y el uso concomitante de antagonistas del ácido fólico con TAR (en el primer trimestre de la gestación)<sup>29, 32, 127, 128</sup> con la aparición de malformaciones congénitas. En el presente estudio se ha estudiado la prevalencia y la posible influencia que una serie de variables y fármacos AR podría tener en el desarrollo de malformaciones congénitas en una cohorte de niños no infectados hijos de madre seropositiva, seguidos desde el nacimiento. En esta cohorte, similar a otras europeas en aspectos como el uso de antirretrovirales, características maternas, características de los lactantes, tasa de prematuridad (23,5%) y tasa de transmisión vertical (1,42%)<sup>57-66</sup>, hemos observado una prevalencia de MC de 8,4% (IC 95%: 7,9-8,9%), mayor a las descritas en otras series europeas o americanas.<sup>30, 34, 39, 40, 129-135</sup> Para justificar este hallazgo, creemos necesario establecer una diferencia entre los sistemas de vigilancia activos, en donde se realizan estudios dirigidos, como ecografías programadas, en los cuales la tasa de MC se sitúa en torno al 7-8%<sup>136</sup>, y los sistemas pasivos de vigilancia, en los que mayoritariamente, se registran solo los defectos congénitos detectados al nacimiento, y en los que la tasa de MC oscila en torno al 3-4%.<sup>137-140</sup> En un estudio de vigilancia activa realizado en Alemania y publicado en 2002 sobre 30940 recién nacidos vivos, la prevalencia de MC en recién nacidos vivos, no expuestos a TAR, fue del 6,9%.<sup>136</sup> Sin embargo, la prevalencia de MC en otras series, resultado de estudios de vigilancia pasiva, oscila entre 1,3 y 3,2% (1,3%, en un estudio británico publicado en 2005<sup>137</sup>; 3,1% en una serie brasileña en 2006<sup>138</sup>; 3,2% hallado en Glasgow en 2002<sup>139</sup>, un estudio realizado en París en 2004<sup>140</sup>). De manera permanente, los estudios en niños no expuestos a TAR realizados en países latinoamericanos arrojan porcentajes mayores, incluso dentro de sistemas pasivos de vigilancia (7,74% en un estudio chileno de 2001<sup>141</sup>). Por otra parte, existen obviamente factores ambientales en distintas partes del mundo donde se realicen estudios

sobre MC. En nuestro país, existen dos sistemas de clasificación, el estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), de base hospitalaria, que encuentra un 2% de MC en la última década<sup>142</sup>, y los registros de base poblacional, en cuatro comunidades autónomas, inscritos en el sistema europeo EUROCAT, con porcentajes similares<sup>143</sup>. Por otro lado, las series que han revisado las MC en niños hijos de madres VIH, expuestos a TAR, arrojan porcentajes entre el 2 y el 4%, tales como la cohorte europea<sup>34, 133, 134</sup> la cohorte americana WITS <sup>38, 40 129</sup>., o el Antiretroviral Pregnancy Registry <sup>41, 42, 126 131, 132</sup>, el estudio colaborativo patrocinado por la industria farmacéutica. Estas últimas son series de vigilancia pasiva, al contrario que la nuestra, y no realizan estudios ecográficos abdominorrenales en el periodo neonatal y ecocardiográficos al año de vida, como se programa en el seguimiento de nuestra cohorte. Este estudio activo amplía el diagnóstico de MC que de otra manera hubieran permanecido no diagnosticadas, como alteraciones vasculares hepáticas (2 casos en nuestra serie), comunicaciones interauriculares o interventriculares (8 casos diagnosticados de ese modo) o alteraciones en la morfología ureteral (3 casos).

Hemos eliminado del estudio los llamados Errores Leves de la Morfogénesis, según se indica más arriba (nevus congénitos, angiomas, apéndices preauriculares, etc.), que en estudios poblacionales alcanzan una prevalencia del 20-35%<sup>136</sup>. En las series de vigilancia de MC se excluyen de los estudios y ni siquiera se encuentran en la codificación del EUROCAT dentro de la definición de defecto congénito.

Al clasificar las MC según distintos órganos y aparatos, (tabla 16) encontramos la mayor prevalencia en el sistema genitourinario (13; 2,1%), el sistema cardiovascular (11; 1,8%) y el sistema musculoesquelético (10; 1,6%), que clásicamente son los sistemas que agrupan la mayor parte de las MC. Respecto al registro alemán arriba mencionado <sup>136</sup> y al registro EUROCAT <sup>41,</sup>

42, 126 131, 132, en nuestra serie se aprecia un relativo aumento de malformaciones cardíacas tipo comunicación interauricular, todas ellas silentes y detectadas mediante ecocardiografía programada. Esto, creemos, aumenta el registro de defectos congénitos cardíacos respecto a las series de vigilancia pasiva, donde la prevalencia de este tipo de defectos es del 1,1%.<sup>137-140</sup> Observamos asimismo, un número disminuido de MC del sistema nervioso central (solamente 2, 0,3%), en comparación con la serie alemana<sup>136</sup>, donde se registra un 0,7% de prevalencia global.

Al clasificar a las madres por grupo étnico, (tabla 17) no observamos diferencias significativas, aunque observamos que las madres norteafricanas (12,5%) y latinoamericanas (11,6%) presentaban en su descendencia un riesgo levemente aumentado, aunque la serie de madres de esta etnia no es lo suficientemente grande para extraer conclusiones. La diferente edad de las madres tampoco arrojó diferencias estadísticamente significativas, así como tampoco se observaron al comparar a las madres según su CV y según sus CD4, (tanto las cifras correspondientes al primero como al tercer trimestre). Ser fumadora tampoco pareció influir en el desarrollo de MC en los hijos. Efectivamente, el tabaco es un factor de riesgo para insuficiencia placentaria y bajo peso al nacimiento, no habiéndose demostrado hasta la fecha una asociación con teratogenicidad<sup>144</sup>

La anemia materna durante el tercer trimestre de la gestación influyó en nuestro análisis, siendo así que las madres con una cifra de HB < a 10 mg/L presentaron el doble de MC (17,6%) en comparación con el resto de las madres: (8,1%, p=0,043). Dentro de este grupo, no hay una serie o conjunto concreto de malformaciones. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias en la frecuencia de MC al comparar a la descendencia de madres con anemia en el primer trimestre con la de las madres sin anemia, como cabría esperar, ya que la organogénesis y el desarrollo de

una posible malformación ocurren durante el primer trimestre y la anemia y los defectos de ácido fólico se han asociado históricamente a defectos de cierre del tubo neural y otras MC. (El no haber encontrado diferencias se debe probablemente al reducido número de madres con anemia en el primer trimestre que hemos encontrado: 10, no existiendo en este grupo ningún niño con MC). Estos resultados se explican debido al escaso número de hemogramas maternos del primer trimestre (341), cifra que se aumenta en el tercero (397), hecho que refleja gestaciones mal controladas en el primer trimestre, que posiblemente hubieran mostrado déficits nutricionales y anemia. Esto excluye selectivamente a las madres con más riesgo de presentar anemia en el primer trimestre y reduce las posibilidades de encontrar aumento de riesgo para la anemia del primer trimestre.

Las madres adictas a drogas (metadona, cocaína y heroína) presentaron también una mayor tasa de MC en su descendencia. (14,2 vs 7,4%  $p=0,02$ ). Existen numerosas asociaciones que actúan como factor de confusión en este grupo, tales como la situación sociosanitaria, desnutrición, uso de diferentes combinaciones de alcohol, drogas y fármacos y mal control de la gestación<sup>145, 146</sup>. En nuestro grupo, el peso materno y el número de visitas obstétricas fue claramente inferior en el grupo de las madres adictas a drogas. Aún no hay estudios que confirmen o desmientan con rotundidad el efecto teratogénico de la metadona y la cocaína, ya que su dosis y empleo es muy variable de unas gestantes a otras y están constantemente asociados a los factores de confusión señalados<sup>145, 146</sup>. Hay publicaciones que relacionan el uso de cocaína con defectos cardiovasculares y posiblemente defectos de la pared abdominal<sup>145, 146</sup>. Todavía existen pocos estudios sobre la teratogenicidad de la metadona. Respecto al alcohol, se documentó un único caso de síndrome alcohol fetal en el hijo de una gestante consumidora de altas cantidades de éste. Como se ha mencionado en el apartado “Métodos”, no se ha estudiado el efecto global del consumo de alcohol por estar poco documentado en la base.

## **4.2 Teratogenicidad del TAR**

Al analizar la teratogenicidad en los lactantes por grupos de tratamiento materno, si bien no hemos encontrado diferencias significativas, son al menos llamativas las diferencias entre la tasa de MC entre la descendencia de madres tratadas con biterapia (20%) y las tratadas con TARGA sin IP y sin AZT (3,8%,  $p=0,34$ ). El resto de grupos de tratamiento obtienen tasas de MC similares a la media global de 8,4%. Se realizó la comparación de las MC por grupos de tratamiento, comparando cada grupo frente al resto de la cohorte y tampoco hubo significación estadística. No encontramos una explicación plausible para este aumento de riesgo (si bien no significativo y realizado en un conjunto reducido) en el grupo de biterapia, y tampoco hemos encontrado ensayos con TAR durante la gestación consistente en biterapia y la prevalencia de MC. Actualmente la biterapia durante la gestación está ya en desuso.

Al observar las tasas de MC, individualizadas según el tipo de fármaco usado, no hemos encontrado evidencia, con significación estadística, de un aumento de teratogenicidad en ninguno de ellos, ni siquiera con efavirenz: 8,6 % en el grupo de tratadas con ese fármaco vs 8,8% en las no tratadas ( $p = 0,99$ ). Hemos observado, sin embargo, que la tasa de MC de los niños que recibieron intraútero indinavir fue el doble de la tasa del resto de niños (16,1% vs 8,1%,  $p=0,3$ ). Este fármaco, ya muy poco usado en la actualidad, está clasificado como grupo C por el FDA y ha demostrado ser teratógeno en roedores<sup>29, 31-33, 35</sup>. El resto de los fármacos antirretrovirales asocia tasas similares, a excepción del saquinavir, al que se le podría asociar cierto efecto protector, no significativamente estadístico (0% vs 8,8%,  $p= 0,33$ ) y la nevirapina, que también se asoció a cierto efecto protector (3,2% vs. 10,4%,  $p=0,006$ ), que alcanza significación. Estos resultados son llamativos, ya que como se mencionaba en la introducción, el efavirenz es un antirretroviral “proscrito”, clasificado como “D” durante la gestación<sup>29, 31-33, 121-</sup>



<sup>124</sup>, al que clásicamente se ha asociado un aumento de riesgo de MC, dato que no hemos podido comprobar aquí. Por otro lado, hemos observado un probable efecto protector para MC en la nevirapina, un fármaco también restringido durante la gestación por el riesgo de hepatopatías en la gestante <sup>18,19, 33</sup>, clasificado como del grupo C por el CDC, pero al cual no se ha atribuido nunca teratogenicidad <sup>29, 31-33, 35</sup>

No hemos observado diferencias significativas en la tasa de MC en los niños que recibieron TAR intraútero en el primer trimestre de la gestación respecto a los que lo iniciaron mas adelante. Este dato es homogéneo a las últimas publicaciones sobre defectos congénitos y TAR, en los que tampoco se aprecia aumento de riesgo estadísticamente significativo para teratogenicidad en los hijos de gestantes expuestas a TAR en el primer trimestre, <sup>41, 42, 129- 135</sup>.

Acorde con nuestros datos, se observan tasas moderadas de exposición a fármacos contraindicados en la gestación (Efavirenz, 5,5%) con lo cual se debería plantear la limitación de estos fármacos, (hasta que otros estudios similares al nuestro los consideren más seguros para el feto) en mujeres en las que un embarazo no planeado pudiera ser una posibilidad factible. Esta exposición a fármacos contraindicados durante la gestación también ha sido descrita en otras cohortes <sup>41, 42, 129- 134, 147-149</sup>

## **5.- Parte V. Exposición a antirretrovirales y desarrollo ponderoestatural**

En nuestra base de datos, similar a otras europeas en cuanto a las características maternas, del parto, la tasa de prematuridad y el empleo de antirretrovirales,<sup>57-66</sup> hemos descrito las características antropométricas de una cohorte de 601 niños no infectados, hijos de madres VIH positivas, de los que se disponía de datos antropométricos, desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. Desde los años 90 se conoce el efecto negativo que el VIH presenta en el desarrollo ponderoestatural<sup>150</sup> y cómo el tratamiento con TARGA se acompaña de una aceleración del crecimiento<sup>151</sup>. También se ha descrito cómo el control de la gestación y el empleo de tratamiento antirretroviral en la gestante influye en la ganancia de peso fetal: en un artículo del CDC de 2006 se objetiva la disminución del porcentaje de niños CIR de 35% en 1989 a 21% en 2004, y de prematuros de 35% en 1989 a 22% en 2004<sup>152</sup>. De todas formas, el tratamiento con TARGA se ha asociado en las cohortes europeas a un aumento de la tasa de prematuridad<sup>31, 33, 34, 37-40, 43-45</sup>, si bien en este trabajo solo hemos analizado la antropometría y el desarrollo ponderoestatural.

### **5.1 Peso al nacimiento.**

Con respecto al peso de nacimiento, hemos encontrado un peso claramente menor al de la población general según las tablas de la fundación Orbegozo<sup>56</sup>, incluso al retirar del análisis a los niños prematuros. Se sitúan a casi una desviación Standard de los promedios de la media poblacional ( $z = -0,83$ ). Dicha diferencia creemos que está artefactada por el alto número de cesáreas realizadas de manera programada a la edad de 37-38 semanas (54, 5%) con lo cual, no resulta una diferencia fehaciente. Esta disminución de peso al nacimiento se objetivaba ya en la era pre-TARGA (hasta el empleo habitual de TARGA en la gestación, a partir de 1997-98)<sup>152-154</sup>, con el empleo exclusivo de AZT durante la gestación, y se ha mantenido en los resultados de

las cohortes europeas, donde se emplean tratamientos combinados <sup>155-160</sup>, y en cohortes africanas <sup>161-165</sup>, y sudamericanas <sup>166</sup> con variedad de tratamientos con monoterapia con AZT o combinados pero de corta duración. La tasa de CIR entre niños no prematuros (19,8%) es equivalente al de otras cohortes <sup>57-66, 155-160</sup>

Hemos objetivado un menor peso de RN, al analizar la muestra general, en los hijos de madre que presentaba anemia en el tercer trimestre, aunque las diferencias no son significativas cuando se excluye del análisis a los niños prematuros. También existe una diferencia muy significativa, entre el peso de los RN hijos de madres adictas a drogas y el resto, diferencia que se mantiene al excluir a los prematuros: los niños hijos de madres adictas a drogas presentan un menor peso, del orden de 300-400 gramos. De igual manera ocurre con los hijos de fumadoras, con un peso claramente menor. Todas estas características son factores de riesgo para presentar CIR. , por lo que resulta lógico que las medias de peso sean menores en este grupo.

En la muestra general, demostramos que hubo diferencias significativas entre el menor peso de los niños hijos de madres con mala situación inmunoviológica, y el peso del resto de los niños. Estas diferencias no se mantuvieron, al retirar del análisis a los prematuros.

También encontramos diferencias significativas en los lactantes de origen subsahariano, que tuvieron más PRN que el resto.

El grupo de niños cuyas madres no recibieron tratamiento durante la gestación presentó menor peso que el resto de los grupos ( $x = 2552g$ , DS 662.) Al excluir a los prematuros, esto no sucede así, debido a que en el grupo de no tratados, el 50% (23 niños) son prematuros, factor que evidentemente va a influir en el peso. Encontramos que el grupo de mayor peso al nacimiento fue el de los tratados con biterapia y seguidamente, el de los que recibieron TARGA sin IP con

AZT, aunque las diferencias no son significativas en ninguna de las comparaciones entre los grupos de tratamiento, al excluir los niños prematuros. El empleo de AZT (combinado o exclusivo) resultó ser, en la muestra general, un factor asociado al aumento de PRN, ya que los RN cuyas madres lo usaron durante la gestación pesaron más que el resto, y de manera significativa. Pero de nuevo, no existen diferencias al excluir el grupo de prematuros

## **5.2 Desarrollo ponderoestatural.**

Observamos, a lo largo del desarrollo, mínimas diferencias no significativas frente a los datos de la fundación Orbegozo <sup>56</sup>. Respecto al peso, la mayor diferencia corresponde con el nacimiento, como se ha comentado, para luego ir disminuyendo y situarse en torno al valor  $z=0$  ó percentil 50, a los 18 meses. Es decir, existe un fenómeno de “catch-up” en los primeros 18 meses de vida. De la misma manera ocurre con la talla y el PC, aunque en estos dos casos, las diferencias son algo mayores, sobre todo para la talla, donde encontramos una diferencia de 1 desviación estándar al nacimiento respecto a la media de la población muestral, que disminuye también a lo largo de los siguientes meses. Las cohortes comparativas empleadas habitualmente en la literatura corresponden a cohortes de niños infectados, comparados con niños no infectados <sup>155- 166</sup>, hasta los 2-4 años de edad, siendo el grupo control el de los no infectados. En dos estudios similares realizado en 1998 y 1999, se compara al grupo de no infectados que había recibido AZT intraútero con los no infectados que habían recibido placebo, y no se encontraron diferencias <sup>153, 154</sup> en la evolución del desarrollo ponderoestatural. Un trabajo de Glasgow <sup>158</sup> compara niños no infectados, hijos de madres VIH, con una muestra poblacional hospitalaria, no encontrándose diferencias significativas en el desarrollo ponderoestatural de estos niños, aunque sí se observó el efecto negativo que produce el uso de drogas iv durante la gestación, siendo el grupo de niños que recibieron drogas intraútero el de menor peso, dato que nosotros también

hemos definido. En un estudio italiano de 1998, se compara una población de niños no infectados con valores antropométricos extraídos de los datos de la Organización Mundial de la Salud.<sup>154</sup> Estos autores concluyen, de manera similar a nosotros, que si bien hay un crecimiento ponderal y un fenómeno de catch-up, no ocurre lo mismo con la talla. En nuestro trabajo comparamos directamente una cohorte de niños no infectados con una muestra representativa de la población general española (los datos de la fundación Orbegozo <sup>56</sup>) y encontramos una disminución clara de peso, talla y PC al nacimiento y una aceleración ponderal a lo largo del segundo año de vida, siendo la ganancia de talla y PC algo más lenta.

Hemos estudiado el posible efecto que uno u otro tratamiento antirretroviral pudiera tener sobre el crecimiento de estos niños y no hemos encontrado diferencias significativas en el crecimiento, pero observamos una más rápida ganancia de peso en los primeros 6-12 meses predominantemente en el grupo cuyas madres recibieron TARGA con IP. Estas mínimas diferencias desaparecen a los 18 meses de edad. Algo similar ocurre en talla y PC: los niños que recibieron TARGA con IP tendrían una velocidad de crecimiento mayor a l resto de los grupos. No hay muchos estudios que analicen el efecto del tratamiento antirretroviral en la gestante en el desarrollo ponderoestatural de los hijos de madres infectadas. En un artículo de 2006, se objetivó menor peso al nacimiento en los niños que recibieron AZT intraútero de manera prolongada, respecto a los que lo recibieron en pautas cortas, pero esta diferencia desaparecía a los 18 meses <sup>156</sup>. Otros estudios recientes, derivados del estudio colaborativo europeo, encontraban una menor velocidad de crecimiento en los niños expuestos a TARGA intraútero <sup>155, 158</sup>, datos que contrastan con los nuestros. De todas formas, en ese estudio, la diferencia encontrada es mínima y desaparece a los 3 años de edad.

En definitiva, hemos encontrado datos que describen una población, los hijos de gestantes infectadas por el VIH, con un peso, talla y PC por debajo de la media al nacimiento y que presenta una velocidad de crecimiento superior a la media poblacional en los primeros 12 meses de vida, lo que hace que a los 18 meses de vida estos niños tengan parámetros antropométricos equiparables a la población española. La talla es la medida que “tarda” más en equipararse. Respecto a los grupos de tratamiento, hemos encontrado un mínimo efecto favorecedor de ganancia ponderoestatural, si bien no significativo, en el tratamiento con TARGA más IP.

## **6.- Limitaciones del estudio**

Entre las limitaciones de nuestro estudio, figura en primer lugar las propias de los estudios de cohortes. Estos estudios observacionales sobre los efectos de un fármaco no tienen el mismo rigor que un estudio aleatorizado, con grupo control, que es el único que puede atribuir al fármaco en estudio los efectos adversos observados. En las cohortes prospectivas, como es la cohorte FIPSE, los factores de confusión no están suficientemente controlados y pueden derivar en sesgos debido a la interpretación de los resultados, pero es indudable que proporcionan la base para realizar estudios aleatorizados. Por otro lado, la frecuente pérdida de pacientes a lo largo del seguimiento hace que las conclusiones sobre la persistencia de los efectos observados, así como de las medidas antropométricas sean menos rigurosas. Otra limitación en el seguimiento de la base es el hecho de que muchos de los datos, sobre todo aquellos relacionados con la duración y el cumplimiento del tratamiento, son derivados de encuestas realizadas a las madres a lo largo de las visitas sucesivas. Por otro lado, en el presente análisis no se ha tenido en cuenta la duración del tratamiento, lo cual sí podría ser un factor importante para el desarrollo de citopenias, toxicidad o teratogenicidad en el lactante, así como para efectos en el desarrollo ponderoestatural. Asimismo, no se han agrupado las distintas y numerosas pautas de tratamiento distintas (más de 20), sino que se ha tenido en cuenta cada fármaco por separado y cada grupo de fármacos, ya que de lo contrario, los grupos resultantes por pauta de tratamiento serían demasiado pequeños para el análisis.

Una limitación importante de nuestro estudio es la ausencia de un grupo control, que proporcionaría la base comparativa. Es por ello que hemos preferido, para el análisis del desarrollo ponderoestatural, recoger los datos que proporciona la fundación Pablo Orbegozo, por tratarse de medidas de lactantes nacidos en España en los últimos 10 años, y realizar la comparación con esta muestra poblacional.

A pesar de esas limitaciones, este estudio es el primer informe en nuestro país en una base amplia sobre los efectos adversos, (como toxicidad hematológica y bioquímica, así como las MC y el desarrollo ponderoestatural de los lactantes expuestos a TAR) en una cohorte de gestantes VIH positivas y sus hijos, expuestos a AR y creemos que la base de la cohorte perinatal de Madrid proporciona una información fundamental para sostener la actual política de TAR en la gestación acorde con las guías actuales del GESIDA.



## **CONCLUSIONES**

### **1.- Características generales, Tasa de TV y factores de riesgo para la TV (parte I)**

- Se infectaron 9 niños. La tasa de TV fue del 1,4% (IC 95% 0,7-2,68).
- Se identificaron “oportunidades perdidas” de prevención de la TV en un 89% de los niños infectados. El uso de AZT durante el parto y la triple terapia al recién nacido de riesgo no están universalmente extendidos. Se debería reforzar el acceso y la implementación de todas las medidas de prevención de la TV en el sistema sanitario.

### **2.- Frecuencia, gravedad y evolución de la anemia y la neutropenia (parte II)**

- La proporción de niños con anemia (30,1%) se asemeja a la de otras cohortes europeas y americanas.
- La prematuridad el bajo peso al nacimiento y el TARGA se asociaron a mayor proporción de anemia, que es transitoria y clínicamente poco relevante.
- La tasa de niños con neutropenia fue mayor (41,9%), y se asocia a prematuridad, bajo peso y origen subsahariano.
- El tipo de profilaxis de la transmisión vertical empleada en los neonatos no parece influir en el desarrollo de anemia ni de neutropenia.
- Se observó, al igual que en otras series europeas, persistencia de neutropenia en un pequeño porcentaje de los niños (12,5%), sin significación clínica.

### **3.- Frecuencia de los efectos metabólicos y el daño mitocondrial (parte III)**

- Los porcentajes de niños con hiperlactacidemia a los 0,5, 1,5 y 3 meses fueron del 48%, 51,4% y 43%, de entre los lactantes con analítica disponible.
- En definitiva, hemos encontrado un alto porcentaje de lactantes expuestos a TAR intraútero con hiperlactacidemia, acorde con los resultados de otras series, sin que se halla comunicado morbilidad asociada a este fenómeno, y no hemos podido asociar mayor prevalencia de

hiperlactatemia, hipertransaminasemia o hiperamilasemia a ninguno de los fármacos usados en la gestación

#### **4.-Prevalencia de las distintas malformaciones congénitas dentro de la cohorte y teratogenicidad del TAR (parte IV)**

- 52 niños presentaron MC (8,4%), siendo las mas frecuentes las genito-urinarias y las cardiológicas..
- La tasa de MC en niños que habían recibido TAR en el primer trimestre de la gestación (8,8%) fue igual a la tasa de los que no lo habían recibido. (7,4%)  $p=0,67$ .
- Hemos obtenido una tasa de MC superior a la que muestran estudios con población general y estudios con población infantil expuesta a TAR, debido a que nuestro estudio es de tipo “de seguimiento activo” (búsqueda activa, mediante seguimiento y ecografías)
- Las características inmunoviroológicas maternas no parecieron influir en la tasa de MC, pero sí la anemia materna del primer trimestre y la ingesta de drogas.
- No hemos encontrado teratogenicidad relacionada con ningún fármaco antirretroviral

#### **5.-Desarrollo ponderoestatural (parte V)**

- La proporción de niños no prematuros con Crecimiento Retardado Intrauterino fue del 19,8 %. (IC95%: 16,3-23,8).
- Existe una diferencia muy significativa, entre el peso de los RN hijos de madres adictas a drogas y el resto, diferencia que se mantiene al excluir a los prematuros: los niños hijos de madres adictas a drogas presentan un menor peso. De igual manera ocurre con los hijos de fumadoras, con un peso claramente menor.
- La anemia materna no influyó significativamente.
- El tipo de TAR tampoco influyó de manera significativa.

- Los niños de nuestra población pesan y miden menos al nacimiento que la población española, pero creemos que este dato está influenciado por el alto número de cesáreas programadas a las 38 semanas.
- Los niños de nuestra población presentan un catch-up a lo largo del primer y segundo año de vida, de manera que las medidas antropométricas se equiparan a las de la media española a los 18 meses de vida.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Barré-Sinoussi F, Cherman F, Rey MT, Nugeyre S, Chamaret J, Gruest C et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983; 220:868-70
- 2.- Medrano L, Thomsom M Delgado E y Nájera E Etiopatogenia de los retrovirus VIH. En: Gatell Artigas JM, Clotet Sala B, Podzamczner Palter D, Miró Meda JM Guía Práctica del SIDA 9ª ed Barcelona; Ed Masson 2006. p 1-16. Masson Barcelona 2006
- 3.- Starr SE Immunopathogenesis of Pediatric HIV Infection. En: Shearer WT, Hanson IC Medical Management of AIDS in Chidren Philadelphia PA Ed Saunders 2004. p. 53-68
- 4.- Centers for Disease Control and Prevention 1993. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43 (no. RR-12) 1-15
- 5.- American Association of Pediatrics, Comitee on Infectious Diseases, Section 3. Human immunodeficiency Virus Infection en: “Red Book”, AAP Publications 2009. Disponible online en <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/> (último acceso 12/10/10)
- 6.- Buchanan AM y Cunningham CK Advances and Failures in Preventing Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection Clin Microb Rev 2009;22:493-507
- 7.- Mofenson LM Prevention in Neglected Subpopulations: Prevention of Mother to Child Transmission of HIV infection. Clin Infect Dis 2010; 50 (Suppl 3): S131-S148
- 8.- Ministerio de Ciencia e Innovación Registro Nacional de Casos de SIDA, Informe semestral n° 1 Año 2009. Disponible en [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS\\_Informe\\_semestral.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS_Informe_semestral.pdf) , ultimo acceso 12/10/10
- 9.- De Ory Manchón F Encuestas seroepidemiológicas en enfermedades no inmunoprevenibles y su interés en Salud Pública Rev Esp Salud Pública 2009;83:645-657.

- 10.- UNAIDS Epidemiological Fact Sheet on HIV and AIDS Spain 2008 Update. December 2008, disponible online en [http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008\\_ES.pdf](http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_ES.pdf) , ultimo acceso 12/10/10
- 11.- Seisdedos T, Díez M, Díaz A, Muñoz L, García A y Grupo de Trabajo del Estudio de Recien Nacidos Evolución de la seroprevalencia de infección por el VIH en madres de recién nacidos vivos en 8 comunidades autónomas (1996-2005) Med Clin (Barc) 2008; 131:250-2
- 12.- Anderson BL y Cu-Uvin S Pregnancy and Optimal Care of HIV-Infected Patients Clin Infect Dis 2009;48:449-55
- 13.- Paintsil E y Andiman WA Update on successes and Challenges regarding mother to Child transmission of HIV Curr Opin Pediatr 2009;21:94-101
- 14- AAP Committee on Pediatric AIDS HIV testing and Prophylaxis to Prevent mother-to-Child Transmission in the United States Pediatrics 2008;122:1127-1134
- 15.- Surjushe A y Mani J Prevention of Mother-to-Child transmission Indian J Dermatol Venereol 2008;74:200-207
- 16.- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ et al Reduction of maternal-infant transmission of Human Immunodeficiency Virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076 Study Group N Eng J Med 1994;331:1173-80
- 17.- King SM on Behalf of the AAP and the Canadian Pediatric Society Evaluation and Treatment of the Human Immunodeficiency Virus-1-Exposed Infant Pediatrics 2004; 114: 497-505.
- 18.- Panel de Expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. TARV en el embarazo y prevención de la transmisión materno fetal en: Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional

sobre el sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el VIH (actualización enero 2010) disponible online en [www.gesida.es](http://www.gesida.es) (último acceso 12/10/10)

19.- Recomendaciones de la Secretaria del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), el Grupo de Estudio de Sida (GeSida/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Actualización Diciembre 2007. Disponible en <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica> (último acceso 12/10/10)

20.- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2010; pp 1-117. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>. (último acceso 12/10/10).

21.- BHIVA Guidelines for the Management of HIV Infection in Pregnant Women and the Prevention of Mother-to-Child Transmission (2008 update) Available at [www.bhiva.org](http://www.bhiva.org) [visitado 10/10/10]

22.- Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV infection. August 16, 2010 pp1-219. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Último acceso 12/10/10

23.- Havens PL, Mofenson LM, and the Committee on Pediatric AIDS Evaluation and Management of the Infant Exposed to HIV-1 in the United States. Pediatrics 2009;123:175-187

24.- Lehman DA, Chung MH, John-Stewart GC, Richardson BA, Kiarie J, Kinuthia J et al HIV-1 persists in breast milk cells despite antiretroviral treatment to prevent mother-to-child transmission. AIDS 2008;22:1475-1485



- 25.- Hogan DR y Salomon JA Prevention and treatment of Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in resource-limited settings Bulletin of the WHO 2005;83:135-143
- 26.- Little KE, Bland RM y Newell ML Vertically acquired paediatric HIV infection: the challenges of providing comprehensive packages of care in resource-limited settings Trop Med Internat Health 2008;13:1098-1110
- 27.- Arrivé E, Newell ML, Ekouevi DK, Chaix ML, Thiebaut R, Masquelier B et al Prevalence of resistance to Nevirapine in Mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis Internat J Epidem 2007;36:1009-1021
- 28.- Wiysonge CS, Shey MS, Shang J, Kongnyuy EJ and Brocklehurst Vaginal microbicides for preventing mother to child transmission of HIV infection-no evidence of an effect or evidence of no effect? South African Med J 2007;97:530-533
- 29.- Capparelli e, Rakhmanina N, Mirochnick M Pharmacotherapy of perinatal HIV Sem Fet Neon Med 2005;10:161-175
- 30.- Beitune P, Duarte G, Quintana SM, Figueiró-Filho EA, Marcolin AC, Abduch R Antiretroviral Therapy during pregnancy and early neonatal life: consequences for HIV-Exposed, Uninfected Children. Braz J Infect Dis 2004;8:140-150
- 31.- Thorne C, Newell ML Safety of Agents Used to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV: Is there Any Cause for Concern? Drug Safety; 2007;30:203-213
- 32.- Taylor GP, Low-Beer N Antiretroviral Therapy in Pregnancy: A Focus on Safety Drug safety 2001;24:683-702
- 33.- Zuk, DM, Hughes CA, Foisy MM, Robinson JL, Sing AE, Houston S Adverse effects of Antiretrovirals in HIV-infected Pregnant Women Ann Pharm 2009;43:1028-1035

- 34.- Hankin C, Thorne C Peckham C, Newell ML from the European Collaborative Study Exposure to Antiretroviral Therapy in Utero or Early Life: the Health of Uninfected Children Born to HIV-Infected Women *J Acquir Imm Def Synd* 2003;32:380-387
- 35.- Roustit M Jlaiel M, Leclercq P, Stanke-Labesque F Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women *B J Clin Pharm* 2008;66:179-195
- 36.- Blanche S, Rouzioux C, Moscato ML, Veber F, Mayaux MJ, Jacomet C et al (Estudio perinatal Francés) A prospective Study of infants Born to Women Seropositive for Human Immunodeficiency Virus Type 1 *N Engl J Med* 1989;320:1643-1648.
- 37.- Bellón Cano J, Sánchez-Ramón S, Ciria L, León JA, Gurbindo D, Fortuna C et al the effects on infants of potent antiretroviral therapy during pregnancy: a report from Spain *Med Sci Monit* 2004;10:CR179-184
- 38.- Mofenson L, Munderi P Safety of Antiretroviral Prophylaxis of Perinatal Transmission for HIV-Infected Pregnant Women and Their Infants *JAIDS* 2002;30:200-215
- 39.- Paul ME, Chantry CJ, Read JS, Frederick MM, Lu M, Pitt J et al morbidity and Mortality During The First Two Years of Life Among Uninfected Children Born to Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Women *Pediatr Infect dis J* 2005; 24:46-56
- 40.- Tuomala R, Shapiro DE, Mofenson LM, Bryson Y Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome *New Engl J Med*;2002:1863-1870
- 41.- White A, Eldridge R, Andrews E and the Antiretroviral Pregnancy Registry Advisory Committee. *Acta Pediatr* 1997 Suppl 421: 86-8
- 42.- The Antiretroviral pregnancy Registry Advisory Committee: Antiretroviral Pregnancy Registry Interim Report January 1989-January 2010 disponible en [www.apr.com](http://www.apr.com), ultimo acceso 12/10/10

- 43.- Thorne C, Patel D, Newell ML Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004;18:2337-2339
- 44.- Kowalska A, Niemiec T, Midaoui A, Burkacka E Effect of antiretroviral therapy on pregnancy outcome in HIV-1 positive women *Med Wieku Rozwoj* 2003;7: 459-68
- 45.- Rudin C, Spaenhauer A, Keiser O, Rickenbach M, Kind C, Aebi-Popp K Antiretroviral therapy during pregnancy and premature birth: analysis of Swiss data *HIV Med* (en prensa, online el 17/08/2010, DOI: 10.1111/j.1468-1293.2010.00876.x)
- 46.- Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Brito P, Cunningham BE, Culnane M et al Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the Pediatric AIDS Clinical Trial Group 076 Study *AIDS* 1998;12:1805-1813
- 47.- Culnane M, Fowler MG, Lee S, McSherry G, Brady M, O'Donnell K et al Lack of Long-term Effects of In Utero Exposure to Zidovudine Among Uninfected Children born to HIV-Infected Women *JAMA* 1999;281:151-157
- 48.- Dainiak N, Worthington M, Riordan MA, Kreczko S, Goldman L 3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT) inhibits proliferation in vitro of human haematopoietic progenitor cells *Br J Haematol* 1988; 69:299-304
- 49.- Olivero OA, Shearer GM, Chougnet CA, Kovacs A, Landay L, Baker R et al Incorporation of Zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero *AIDS* 1999;13:919-925
- 50.- Siu SS, Yeung J, Pang MW, Chiu PY, Lau TK Placental Transfer of Zidovudine in first trimester of pregnancy *Obstet and Gyn* 2005;106:824-27
- 51.- Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B Firion G et al Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues *Lancet* 1999;354:1084-1089

52.- Solis Villamarzo I, Muñoz Gállico E, Ramos Amador JT, Gonzalez Tomé MI, Rojano Luque X et al Características maternas en una cohorte de gestantes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 Med Clin 2006

53.- Regulatory Compliance Center (RCC). Therapeutic Research Program. Division of AIDS (DAIDS). Table for grading severity of pediatric adverse experiences. Disponible en :

<http://rcc.tech->

[res.com/DAIDS%20RCC%20Forms/toxicityTables\\_Pediatric\\_Under3MonthsAge\\_v02.pdf](http://rcc.tech-res.com/DAIDS%20RCC%20Forms/toxicityTables_Pediatric_Under3MonthsAge_v02.pdf).

Ultimo acceso 20 mayo 2009

54.- EUROCAT , Coding of EUROCAT Subgroups of Congenital Anomalies [disponible en [www.eurocat.org](http://www.eurocat.org)] Ultimo acceso 15/3/2009

55.- Scheuerle A, Tilson H Birth defect classification by organ system: a novel approach to heighten teratogenic signalling in a pregnancy registry Pharmacoepidemiol Drug Safety 2002;11:465-47

56.- Fundacion Faustino Orbegozo. Tablas de crecimiento. Disponible online en [http://www.aepap.org/pdf/f\\_orbegozo\\_04.pdf](http://www.aepap.org/pdf/f_orbegozo_04.pdf) (ultimo acceso 12/10/10)

57.- Thorne C, Patel D, Fiore S, Peckham C, Newell ML European Collaborative Study Mother-to-Child transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy Clin Infect Dis 2005;40:458-65

58.- Warszawski J, Tubiana R, Le Chedenac J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C et al Mother to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort AIDS 2008;22:289-299

59.- Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N et al Characteristics of HIV-infected children recently dignosed in Paris, France. Eur J Pediatr 2006;165:684-687

- 60.- McDonald C, Lambert J, Welz T, Nayagam D, Poulton M, Welch J Why are children still being infected with HIV? Experiences in prevention of mother-to-child transmission of HIV in a complex south London university hospital population HIV Med 2006;7(Suppl 1):1
- 61.- Fernández-Ibieta M, Ramos Amador JT, Guillén Martín S, González-Tomé MI, Navarro-Gómez M, Iglesias González-Nicolás E et al ¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana en España? An Pediatr 2007;67:109-15
- 62.- Tornatore M, Gonzalves CV, Mendoza-Sassi RA, Silveira JM, Davila NE, Maas CG et al HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, Southern brazil Inn J STD AIDS 2010;21:351-5
- 63.- Ostergren M. Malyuta R Elimination of HIV infection in infants in Europe- Challenges and demand for response Sem fet Neo Med 2006;11:54-57
- 64.- European Collaborative Study HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986 AIDS 2001;15:761-770
- 65.- Rodrigues A, Faucher P, Batallan A, Allal A, Legac S, Matheron S et al Accouchement des patientes enceintes infectées par le VIH: étude rétrospective de 358 grossesses suivies entre 2000 et 2004 Gynéc Obstét Fért 2006;34:304-311
- 66.- Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson C, Pitt J, Diaz C et al Combination Antiretroviral Strategies for the Treatment of Pregnant Women and Prevention of Perinatal HIV-1 Transmission J Acquir Immune Defic Syndr 2002;29:484-494
- 67.- European Collaborative Study Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1 an important factor but not the only one AIDS 1999;13:1377-1385
- 68.- Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L et al Perinatal Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Pregnant Women with RNA Virus Loads <1000 Copies/mL J Infect Dis 2001;183:539-545
- 69.- Shapiro D, Tuomala R, Pollack H Burchett S, Read J Cababasay M et al Mother-to-Child HIV Transmission Risk According to Antiretroviral Therapy, Mode of Delivery and Viral Load

in 2895 US Women (PACTG 367) 11<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco CA 8-11 February 2004 [Abstract 99]

70.- Mofenson L Advances in the Prevention of Vertical Transmission of Human Immunodeficiency Virus *Sem Infect Dis* 2003;14:295-308

71.- Tuomala R, O'Driscoll PT, Bremer JW, Jennings C, Xu C, Read JS et al Cell-Associated Genital Tract Virus and Vertical Transmission of human Immunodeficiency Virus Type 1 in Antiretroviral-Experienced Women *J Infect dis* 2003;187: 375-84

72.- Hart CE, Lennox JL, Pratt-palmore M, Wright TC, Schinazi RF, Evans-Strickfaden T et al Correlation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA Levels in Blood and the Female genital tract *Jinfect Dis* 1999;179: 871-82

73.- Kovacs A; Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A et al Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women *Lancet* 2001;358:1593-601

74.- Anderson B, Wang C, DeLong AK, Liu T, Kojik EM, Kurpewski J Genital Tract Leukocytes and Shedding of Genital HIV Type 1 RNA *Clin Infect Dis* 2008;47:1216-1221

75.- Kovacs A, Wasserman SS, Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, et al Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women *Lancet* 2001; 358:1593-601

76.- Coleman JS, Hitti J, Bukusi EA, Mwachari C, Muliro A, Nguti R et al Infectious correlates of HIV-1 shedding in the female upper and lower genital tracts. *AIDS* 2007;21:755-9

77.- Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C Is Intrapartum Intravenous Zidovudine Still Beneficial to Prevent Mother-to-Child HIV-1 Transmission? 12<sup>th</sup> Conf Retrovir Opportunistic Infect 2005 Feb 22-25 [Abstract 781]

78.- Laurent C, Bourgeois A, Faye MA, Mougnotou R, Seydi M, Gueye M et al No difference in Clinical Progression between Patients Infected with the Predominant Human Immunodeficiency Virus Type 1 Circulating Recombinant Form (CRF) 02\_AG Strain and Patients Not infected

with CRF02\_AG, in Western and West-Central Africa: A Four-Year Prospective Multicenter Study J Infect 2002;186:486-92

79.- Pillay D, Walker AS, Gibb DM, de Rossi A, Kaye S, Ait-Khaled M et al Impact of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtypes on Virologic Response and Emergence of Drug Resistance among Children in the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) 5 Trial J Infect Dis 2002;186:617-25

80.- Díaz Pernas P, Riesco Riesco P, Larrú Martínez B, Muñoz-Fernández MA, García-Bujalance S, de José Gómez MI Falso Negativo en el diagnóstico de VIH-1 An Pediatr (Barc) 2006;65:158-61

81.- Zaman MM, Recco RA, Haag R Infection with non-B Subtype HIV Type 1 Complicates Management of Established Infection in Adult Patients and Diagnosis of Infection in Newborn Infants Clin Infect Dis 2002; 34:417

82.- Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn DT, Teglas JP, Rouzioux C Morbidity and Mortality in European Children Vertically Infected by HIV-1 J Acquir Immune Defic Syndr 1997;14:442-450

83.- Kline MW Vertically Acquired Human Immunodeficiency Virus Sem Pediatr Infect Dis 1999;10:147-153

84.- Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I Hsu HW Natural history of Human Immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project Pediatrics 1996;97:710-6

85.- Ofori-Mante JA, Rigaud M, Fidelia A, Rochford G, Krasinski K, Chandwani S Natural history of HIV infected pediatric long-term or slow progressor population after the first decade of life Pediatr Infect Dis J 2007;26:217-20

- 86.- Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Ciraru N, Floch C Lachassine E et al Impact of Neonatal Prophylaxis on Early Diagnosis in Newborns 10<sup>th</sup> Conf Retroviruses and Opportunistic Infect 2003 Feb 10-14 [Abstract 868]
- 87.- Sinha G, Choi TJ, Nayak U, Gupta A, Nair S, Gupte N et al Clinically Significant Anemia in HIV-Infected Pregnant Women in India Is Not a major Barrier to Zidovudine Use for Prevention of Maternal-to-Child Transmission J Acquir Immune Defic Syndr;45:210-217
- 88.- Feiterna-Sperling C, Weizsaecker K, Bühner C, Casteleyn S, Loui A, Schmitz T et al Hematologic Effects of Maternal Antiretroviral Therapy and Transmission Prophylaxis in HIV-1-Exposed uninfected newborn Infants J Acquir Immune Defic Syndr 2007;45:43-51
- 89.- Mussi-Pinhata M, Rego MA, Freimanis L, Kakehasi F, Machado DM, Cardoso EM et al Maternal Antiretrovirals and hepatic Enzyme, Hematologic Abnormalities Among Human Immunodeficiency Virus Type 1-Uninfected Infants Pediatr Infect Dis J 2007;26:1032-1037
- 90.- Le chedenac J, Mayaux MJ, Guihenneuc-Jouyaux C, Blanche S Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants AIDS 2003;17:2053-2061
- 91.- Pacheco SE, McIntosh K, Lu M, Mofenson LM, Diaz C, Foca M et al Effect of Perinatal Antiretroviral Drug Exposure on Hematologic Values in HIV-Uninfected Children. An Analysis of the Women and Infants Transmission Study J Infect Dis 2006;194:1089-97
- 92.- Taha TE, Kumwenda N, Kafulafula G, Kumbenda J, Chitale R, Nkhoma C et al Haematological changes in African children who received short-term prophylaxis with nevirapine and zidovudine at birth Ann tropic pediatr 2004;24:301-309
- 93.- Taha TE, Kumwenda N, Gibbons A, Hoover D, Lema V, Fiscus S et al Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants AIDS 2002;16:851-858



- 94.- Bunders MJ, Bekker V, Scherpbier HJ, Boer K, Godfried M, Kuijpers T Haematological parameters of HIV-1-uninfected infants born to HIV-1-infected mothers *Acta paediatr* 2005;94:1571-1577
- 95.- Beitune P, Duarte G Antiretroviral agents during pregnancy: Consequences on hematologic parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant *Eur J Obst Gyn* 2006;128:59-63
- 96.- European Collaborative Study Levels and Pattern of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers *AIDS* 2004;18:2009-2017
- 97.- Reed WN, Diehl LF. Leukopenia, neutropenia and reduced haemoglobin levels in healthy american blacks. *Arch Intern Med*.1991;151:501-5.
- 98.- Kohler JJ, Lewis W A Brief Overview of Mechanisms of Mitochondrial Toxicity From NRTIs *Environ and molec Mutagen* 2007;48:16-172
- 99.- Côté HCF, Raboud J, Bitnun A, Alimenti A, Money DM, Maan E et al Perinatal Exposure to Antiretroviral Therapy is Associated with Increased Blood Mitochondrial DNA Levels and Decreased Mitochondrial Gene Expression in Infants *J Infect Dis* 2008;198:851-9
- 100.- Santos-Corraliza E, Fuertes-Martín A Tratamiento antirretroviral y toxicidad mitocondrial *Med Clin* 2007;128:311-6
- 101.- Gerard Y, Melléis H, Yazdanpanah Y Mitochondrial cytopathies associated with HIV infection *Rev Neurol* 2006;162:62-70
- 102.- Foster C, Lyall H HIV and mitochondrial toxicity in children *J Antimicrob Ther* 2008;61:8-12
- 103.- Leonard EG, McComsey GA Metabolic complications of antiretroviral therapy in children *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:77-84
- 104.- Blanche S, Tardieu M, Rustin P Persistent mitochondrial dysfunction and Perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues *Lancet* 1999;354:1084-9

- 105.- Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I et al Persistent Mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort AIDS 2003;17:1769-85
- 106.- Ciaranello AL, Seage GR, Freedberg KA, Weinstein MC, Lockan S, Walenski RP Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: balancing efficacy and infant toxicity AIDS 2008;22:2359-2369
- 107.- Ekouevi DK, Touré R, Becquet R, Viho I, Sakarovitch C, Rouet F et al Serum Lactate Levels in Infants Exposed Peripartum to Antiretroviral Agents to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV: Agence nationale de Recherche Sur le SIDA et les Hepatites Virales 1209 Study, Abidjan, Ivory Coast Pediatrics 2006;118:e1071-1077
- 108.- WITS group Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts J Acquir Immune Defic Syndr 2000;25:261-8
- 109.- Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC Lactic Acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy Pediatr Infect Dis J;22:782-9
- 110.- Venhoff N, Walker UA Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy Expert Opin Drug Safety 2006;5:373-81
- 111.- Brinkman K Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements AIDS 2001;15: 795-7
- 112.- Noguera A, Fortuny C, Muñoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA Artuch R et al Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals Pediatrics 2004;114:e598-603

- 113.- Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, Rampon O, Ruga E, Burlina A et al Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission AIDS 2001;15:1074-5
- 114.- Williams PL, Marino M, Malee K, Brogly S, Hughes MD, Mofenson LM et al Neurodevelopment and In utero Antirretroviral Exposure of HIV-Exposed Uninfected Infants Pediatrics 2010;125:e250-e260
- 115.- Kontorinis N, Dieterich D Hepatotoxicity of Antiretroviral therapy AIDS Rev 2003;5:36-43
- 116.- Nuñez M Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management J hepatol 2006;44(1 Suppl):S132-9
- 117.- Nuñez M, Lana R, Mendoza JL, Martin-Carbonero L, Soriano V Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:426-31
- 118.- Montes Gil AC, Lorenzetti R, Bergsten Mendes G, Moreno Morcillo A, Contrera Toro AA, Nolasco da Silva MC Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy Sao Paulo Med J 2007;125:205-9
- 119.- Dassopoulos T, Ehrenpreis ED Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review AM J Med 1999;107:78-84
- 120.- Koranyi KI, Brady MT, Stock K, Lucas P, Nahata MC Pancreatitis in Children infected with human immunodeficiency virus Pediatr AIDS HIV Infect 1996;7:261-5
- 121.- de Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G Periconcepcional Exposure to Efavirenz and Neural Tube defects Arch Intern Med 2002;162:190
- 122.- Chersich MF, Urban MF, Venter FW, Wessels T, Krause A, Gray GE et al Efavirenz use during pregnancy and for women of child-bearing potential AIDS Res Ther 2006;3:11
- 123.- Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to Efavirenz J Perinatol 2005;25:555-6

- 124.- Maggiolo F Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV J Antimicrob Chemother 2009; 64:910-928
- 125.- Newschaffer CJ, Cocroft J, Anderson C, Hauck W, Turner B Prenatal Zidovudine Use and Congenital Anomalies in a Medicaid Population J Acqui Imm Def Syndr 2000;24:249-256.
- 126.- White A, Eldridge R, Andrews E and the Antiretroviral Pregnancy Registry Advisory Committee Birth outcomes following zidovudine exposure in pregnant women: the Antiretroviral Pregnancy Registry Acta Paediatr 1997;421 (Supl):86-8
- 127.- Jungmann EM, Mercey D, DeRuiter A, Edwards S, Donoghue S Booth T et al Is first trimester exposure to the combination of antiretroviral therapy and folate antagonists a risk factor for congenital abnormalities? Sex Trans Inf 2001;77:441-443
- 128.- Richardson MP, Osrin D, Donaghy S, Brown NA, Hay P Sharland M Spinal malformations in the fetuses of HIV infected women receiving combination antiretroviral therapy and co-trimoxazole Europ J Obs Gyn Reproduct Bio 2000;93:215-217
- 129.- Watts H, Li D, Handelsman E, Wilson H, Paul M, Foca M et al Assesment of Birth Defects According to Maternal Therapy Among Infants in the Women and Infants Transmisión Study J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44:299-305
- 130.- Watts H, Covington D, Beckerman K, Garcia P, Scheuerle A, Dominguez K et al Assesing the risk of birth defects associated with antiretroviral exposure during pregnancy Am J Obst Gyn 2004;191:985-92
- 131.- Feinberg D More Data on Safety of Antiretrovirals in Pregnancy. [Disponibile en [www.accnewsletter.org](http://www.accnewsletter.org)]. Ultimo acceso 15/3/2008
- 132.- Covington D, Tilson H, Elder J, Doi P Assesing teratogenicity of antiretroviral drugs: monitoring and analysis plan of the Antiretroviral Pregnancy registry Pharmacoepidemiol Drug Safety 2004;13:537-545

- 133.- Patel D, Thorne C, Fiore S, Newell ML and the European Collaborative Study Does Highly Active Antiretroviral Therapy Increase the Risk of Congenital Abnormalities in HIV-Infected Women? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:116-118
- 134.- Townsend CL, Tookey PA, Cortina-Borja M, Peckham CS Antiretroviral Therapy and Congenital Abnormalities in Infants Born to HIV-Infected Women in the United Kingdom and Ireland 1990 to 2003 *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:91-94
- 135.- Watts H Teratogenicity Risk on Antiretroviral Therapy in Pregnancy *Curr HIV Report* 2007;4:135-140
- 136.- Queisser-Luft A, Stolz G, Wiesel A, Schlaefter K Malformations in newborn: results based on 30940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998) *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:163-167
- 137.- Rankin J, Pattenden S, Abramsky L, Boyd P, Jordan H, Stone D et al Prevalence of congenital anomalies in five British regions, 1991-99 *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F374-F379
- 138.- Da Silva Costa CM, Nogueira da Gama SG, Do Carmo Leal M Congenital malformations in Rio de Janeiro, Brazil: prevalence and associated factors *Cad. Saude Publica* 2006;22:2423-2431
- 139.- Dastgiri S, Stone DH, Le-Ha C, Gilmour WH Prevalence and secular trend of congenital anomalies in Glasgow, UK *Arch Dis Child* 2002;86:257-263
- 140.- De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34: 8-16
- 141.- Nazer J, Aravena T, Cifuentes L Malformaciones congénitas en Chile. Un problema emergente (periodo 1995-1999) *Rev med Chile* 2001;128:600-605

- 142.- Martínez-Frías ML, Bermejo E Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia Med Clin (Barc) 1999;113:459-462
- 143.- Salvador Peral J, García-Miñaur Rica MR, Caballón Fernández C, Mosquera Tenreiro C, Baena Díez E, García López V et al Registros poblacionales de defectos congénitos en España An Ped (Barc) 1999;48:575-582
- 144.- Esposito ER, Horn KH, Greene RM, Pisano M An Animal model of cigarette smoke-induced in utero growth retardation Toxicology 2008;246:193-202
- 145.- Fernández-Frías ML Análisis del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo Med Clin (Barc) 1999;112:41-44
- 146.- Chao CR Cardiovascular effects of cocaine during pregnancy. Semin Perinatol 1996;20:107-114
- 147.- Floridia M, Tamburrini E, Ravizza M, Anzidei G, Tibaldi C, Bucceri A et al Antiretroviral therapy at conception in pregnant women with HIV in Italy: Wide range of variability and frequent exposure to contraindicated drugs Antivir Ther 2006;11:941-946
- 148.- Bussmann H, Wester W, Wester C, Lekoko B, Okezie O, Thomas A et al Pregnancy rates and Birth outcomes among women on Efavirenz-Containing Highly Active Antiretroviral Therapy in Bostwana J Acquir Imm Defic Synd 2007;47:269-273
- 149.- Natarajan U, Pym A, McDonald C, Velisetty P, Edwards SG Hay P et al Safety of nevirapine in Pregnancy HIV Med 2007;8:64-69
- 150.- Move J, Rich KC, Kalish LH, Sheon AR, Diaz C, Cooper ER Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. WITS. J Pediatr 1996;128: 58-69
- 151.- Guillén S, ramos JT, Resino R, Bellón JM, Muñoz MA Impact on Weight and height with the use of HAART in HIV-infected children. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 334-8

- 152.- Schulte J, Dominguez K, Sualak T, Bohannon B, Fowler MG Declines in Low Birth Weight and Preterm Birth Among Infants Who Were Born to HIV-Infected Women During an Era of Increased Use of Maternal Antiretroviral Drugs: Pediatric Spectrum of HIV Disease, 1989-2004 Pediatrics (artículo online, disponible en [www.Pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-1123](http://www.Pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2006-1123))
- 153.- Saavedra JM, Henderson RA, Perman JA, Hutton N, Livingston RA, Yolken RH Longitudinal assessment of growth in children born to mothers with human immunodeficiency virus infection Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149:497-502
- 154.- Agostini C, Zuccotti GV, Giovannini M, Decarlis S, Gianni ML, Piacentini E et al Growth in the first two years of uninfected children born to HIV-1 seropositive mothers Arch Dis Child 1998; 79:175-178
- 155.- Hankin C, Thorne C, Newell ML Does exposure to Antiretroviral Therapy Affect Growth in the first 18 Months of life in Uninfected Children Born to HIV-Infected Women? J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40:364-370
- 156.- Briand N, Le Coeur S, Traisathit P, Karnchanamayul V, Hansudewechakul R, Ngampiyasakul C Growth of Human Immunodeficiency Virus-Uninfected Children Exposed to Perinatal Zidovudine for the Prevention of Mother-to-Child Human Immunodeficiency Virus Transmission . Pediatr Infect Dis J 2006;25: 325-332
- 157.- Ross A, Raab GM, Mok J, Gilkison S, Hamilton B, Johnstone F maternal HIV Infection, drug use, and growth of uninfected children in their first 3 years Arch Dis Child 1995;73:490-495
- 158.- Townsend C, Cortina-Borja M, Peckham C, Tookey P Antiretroviral therapy and premature delivery in diagnosed HIV-infected women in the United Kingdom and Ireland AIDS 2007;21:1019-1026

- 159.- Newell ML, Cortina-Borja M, Thorne C, Peckham C Height, Weight and growth in Children Born to Mothers With HIV-1 Infection in Europe *Pediatrics* 2003;111: e52-e60
- 160.- Isanaka S, Duggan C Fawzi W Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children *Nutr Rev* 2009;67:343-359
- 161.- Makasa M, Kasonha L, Chisenga M, Sinkala M, Chintu C Tomkins A et al Early Growth of infants of HIV-infected and uninfected Zambian women *Trop Med Internat H* 2007;12:594-602
- 162.- Taha TE, Dallabetta GA, Canner JK, Chipangwi JD, Liomba G, Hoover DR et al The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child mortality in urban Malawi *Int J Epidemiol* 1995;24:1022-9
- 163.- Sherry B, Embree J, Zuguo M, Jackson O, Dinya-Achola N, Njenga S et al Sociodemographic characteristics, care, feeding practices and growth of cohorts of children born to HIV-1 seropositive and seronegative mothers in Nairobi, Kenya *Trop Med Internat H* 2000;5:678-686
- 164.- Bailey R, Munkolenkole K, Nsuami M, Nieburg P, St Louis M Growth of children according to maternal and Child HIV, immunological and disease characteristics: a prospective cohort study in Kinshasa, Democratic Republic of Congo *Internat J Epidemiol* 1999;28:532-540
- 165.- Lepage P, Msellati P, Hitimana D, Bazubagira A, Van Goethem C, Simonon A et al Growth of human immunodeficiency type 1-infected and uninfected children: a prospective cohort study in Kigaly, Rwanda, 1988 to 1993. *Pediat Infect Dis J* 1996;15:479-485
- 166.- Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Colosimo EA, Pinto JA Longitudinal growth of infants born to HIV-1-infected mothers in Belo Horizonte Brazil *Public H Nutr* 2008;12:783-788



## **ANEXOS**

**ANEXO 1:**  
**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS DE LA MADRE Y EL NIÑO.**

## ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

Número gestaciones previas:...../\_\_\_/

Abortos totales:...../\_\_\_/

Abortos espontáneos:...../\_\_\_/

Abortos voluntarios:...../\_\_\_/

Nacidos vivos:...../\_\_\_/

N de partos vaginales:...../\_\_\_/

N de cesáreas:...../\_\_\_/

N de hijos infectados:...../\_\_\_/

Patología gestacional previa:

APP

P. pretérmino

RPM pretérmino

Feto muerto anteparto

Corioamnionitis

Sepsis neonatal

.....

Hemorragia de tercer trimestre

Preeclampsia

Diabetes gestacional

Otras: .....

.....

FUR: /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

Edad gestacional (semanas) en 1ª visita:.....

Situación clínica de la madre por HIV en la 1ª consulta durante el embarazo

(Clasificación del CDC): .....

Linfocitos CD4 de la madre previos al embarazo:...../mm<sup>3</sup>

Carga viral de la madre previa al embarazo:.....copias/mm<sup>3</sup>

Talla:..... Peso:..... Tensión arterial:\_\_\_/\_\_\_

Exploración ginecológica: normal, anormal  
(describir): .....

.....

## ANALÍTICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DEL PRIMER TRIMESTRE

### Hemograma:

Hemoglobina: \_\_\_\_\_ g/100ml  
Hematocrito: \_\_\_\_\_ %  
Hematies: \_\_\_\_\_  $\times 10^6/\text{mm}^3$   
VCM: \_\_\_\_\_ fl  
Plaquetas: \_\_\_\_\_  $\times 10^5/\text{ml}$   
Leucocitos totales: \_\_\_\_\_  $\times 10^3/\text{ml}$

Grupo y Rh: \_\_\_\_\_ Coombs indirecto: \_\_\_\_\_  
Hierro sérico: \_\_\_\_\_  $\mu\text{g} / \text{dl}$   
Transferrina: \_\_\_\_\_ g / l  
Ferritina: \_\_\_\_\_ ng / ml

### Bioquímica

Glucosa: _____ mg / l	GOT: _____ UI / l
Amilasa: _____ UI / L	GPT: _____ UI / l
Colesterol: _____ mg / dl	GGT: _____ UI / l
Triglicéridos: _____ mg / dl	F. alcalina: _____ UI / l
Creatinina: _____ mg / dl	Urea: _____ mg / dl
Bilirrubina: _____ mg / dl	

Sedimento **orina** (normal, anormal)  
Urocultivo (estéril, infección)

### Serologías

VHB (no anticuerpos, infec curada, portadora crónica).....  
VHC (no anticuerpos, portadora):.....  
Sífilis (negativo, positivo):.....  
Toxoplasma (negativo, inmune, infec en el embarazo):.....  
Rubéola (inmune, no inmune):.....  
CMV (negativo, positivo):.....

Carga viral: \_\_\_\_\_ copias/ $\text{mm}^3$ .

### Estado inmunológico

Linfocitos totales: \_\_\_\_\_ / $\text{mm}^3$   
CD4: \_\_\_\_\_ / $\text{mm}^3$  ..... %  
CD8: \_\_\_\_\_ / $\text{mm}^3$  ..... %  
CD4/CD8: \_\_\_\_\_

Exudado vaginal (cándida, tricomonas, vaginosis, SGB, VHS, VPH):.....

Citología (normal, CIN I, CIN II, CIN III, carcinoma invasivo):.....

### Marcadores cromosomopatía (semana 16)

Alfa feto proteína: \_\_\_\_\_ Beta HCG: \_\_\_\_\_ Índice de riesgo: \_\_\_\_\_

### ECO primer trimestre

Edad gestacional: \_\_\_\_\_ sem.  
(normal, anormal describir):.....

## 2. VISITAS SUCESIVAS (primera) (19-21 SEM)

Fecha...../...../...../

Edad gestacional.....sem

TA:...../.....

Peso:.....

Grado de cumplimiento

N de comprimidos diarios:.....

N de tomas diarias.....

N de comprimidos olvidados al día.....

N de tomas olvidadas al día.....

Efectos secundarios:

Fiebre: sí, no

Mialgias "

Náuseas "

Vómitos : ", n de vómitos al día:

Cefalea, "

Diarrea, " nº de deposiciones al día

Dolor abdominal, "

Astenia "

Rash, ", describir

Prurito cutáneo ", describir

Cambios en el tratamiento,

motivo:.....

## ECO segundo trimestre (18-22 semanas)

Edad gestacional.....sem

Normal, anormal (describir).....

## 3. VISITAS SUCESIVAS (segunda) (26-28 sem)

Fecha...../...../...../

Edad gestacional.....sem.

TA:...../.....

Peso:.....

Grado de cumplimiento:

N de comprimidos diarios.....

N de tomas diarias.....

N de comprimidos olvidados al día.....

N de tomas olvidadas al día.....

Efectos secundarios

Fiebre sí, no

Mialgias "

Náuseas "

Vómitos ", n de vómitos al día

Cefalea, "

Diarrea, ", n de deposiciones al día

Dolor abdominal, "

Astenia "

Rash, ", describir

Prurito cutáneo ", describir

Cambios en el tratamiento,

motivo:.....

**ANALÍTICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DEL SEGUNDO TRIMESTRE (24-28 SEMANAS)**

Edad gestacional: ..... sem.

**Hemograma:**

Hemoglobina: ..... g/100ml  
Hematocrito: ..... %  
Hematies: .....  $\times 10^6/\text{mm}^3$   
VCM: ..... fl  
Plaquetas: .....  $\times 10^6/\text{ml}$   
Leucocitos totales: .....  $\times 10^3/\text{m}$

Coombs indirecto (si precisa): \_\_\_\_\_

Test de O'Sullivan: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ S.O.G.(si precisa): \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Hierro sérico: \_\_\_\_\_  $\mu\text{g} / \text{dl}$  Transferrina: \_\_\_\_\_ g / l

Ferritina: \_\_\_\_\_ ng / ml

**Bioquímica:**

Glucosa: _____ mg / l	GOT: _____ UI / l
Amilasa: _____ UI / L	GPT: _____ UI / l
Colesterol: _____ mg / dl	GGT: _____ UI / l
Triglicéridos: _____ mg / dl	F. alcalina: _____ UI / l
Creatinina: _____ mg / dl	Urea: _____ mg / dl
Bilirrubina: _____ mg / dl	

**Orina**

Sedimento orina (normal, anormal)

Urocultivo (estéril, infección)

**Serologías**

VHB (no anticuerpos, infec curada, portadora crónica)

VHC (no anticuerpos, portadora)

Sífilis (negativo, positivo)

Toxoplasma (negativo, inmune, infec en el embarazo)

Rubéola (inmune, no inmune)

CMV (negativo, positivo)

Carga viral: ..... copias/mm3.

**Estado inmunológico**

Linfocitos totales: ..... /mm3  
CD4: ..... /mm3 ..... %  
CD8: ..... /mm3 ..... %  
CD4/CD8: .....

Exudado vaginal (normal, candida, tricomonas, vaginosis, portadora sp B, VHS, VPH): .....

#### 4ª VISITAS SUCESIVAS (tercera) (>35sem)

Fecha...../...../..... Edad gestacional.....sem.  
TA:...../..... Peso:.....

Grado de cumplimiento:  
N de comprimidos diarios..... N de tomas diarias.....  
N de comprimidos olvidados al día..... N de tomas olvidadas al día.....  
Efectos secundarios  
Fiebre sí, no Mialgias \*  
Náuseas \* Vómitos \*, n de vómitos al día  
Cefalea, \* Diarrea, \*, n de deposiciones al día  
Dolor abdominal, \* Astenia \*  
Rash, \*, describir Prurito cutáneo \*, describir  
Cambios en el tratamiento, motivo.....

#### ANALÍTICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DEL TERCER TRIMESTRE (>36 SEMANAS)

Edad gestacional:.....sem

##### **Hemograma:**

Hemoglobina:.....g/100ml Hematíes.....x10<sup>6</sup>/ml  
Hematocrito:.....% VCM:.....fl  
Plaquetas:.....x10<sup>3</sup>/ml Leucocitos  
totales:.....x10<sup>3</sup>/ml  
Hierro sérico: \_\_\_\_ µg / dl Transferrina: \_\_\_\_ g / l  
Ferritina: \_\_\_\_ ng / ml

##### **Bioquímica**

Glucosa: \_\_\_\_ mg / l GOT: \_\_\_\_ UI / l  
Amilasa: \_\_\_\_ UI / L GPT: \_\_\_\_ UI / l  
Colesterol: \_\_\_\_ mg / dl GGT: \_\_\_\_ UI / l  
Triglicéridos: \_\_\_\_ mg / dl F. alcalina: \_\_\_\_ UI / l  
Creatinina: \_\_\_\_ mg / dl Urea: \_\_\_\_ mg / dl  
Bilirrubina: \_\_\_\_ mg / dl ácido láctico \_\_\_\_

Sedimento orina (normal, anormal) Urocultivo (estéril, infección)

##### **Serologías**

VHB (no anticuerpos, infec curada, portadora crónica)  
VHC (no anticuerpos, portadora)  
Sífilis (negativo, positivo)  
Toxoplasma (negativo, inmune, infec en el embarazo)  
Rubéola (inmune, no inmune)  
CMV (negativo, positivo)

Carga viral:.....copias/mm3.

##### **Estado inmunológico**

Linfocitos totales:...../mm3  
CD4:...../mm3 .....%  
CD8:...../mm3 .....%  
CD4/CD8:...../mm3

Exudado vaginal (normal, candida, tricomonas, vaginosis, portadora sp B, VHS, VPH):.....

##### **ECO del tercer trimestre:**

Edad gestacional:.....sem

Normal, anormal (describir):.....



# TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DURANTE EL EMBARAZO

EG de inicio:..... sem.

	<u>Fecha inicio</u>	<u>Fecha final</u>	<u>mqr/día</u>
AZT ó ZDV(0=No, 1=Si, 2=rechazado 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
ddl(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	__/__/__	__/__/__	_____
ddC(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido )	__/__/__	__/__/__	_____
3TC(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	__/__/__	__/__/__	_____
d4T(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	__/__/__	__/__/__	_____
Abacavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
Nevirapina(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
Efavirenz (0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
Saquinavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
(especificar tipo de Saquinavir:.....)			
Indinavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
Ritonavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
Nelfinavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
_____(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
_____(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____
_____(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	__/__/__	__/__/__	_____

¿Se han congelado células de la madre durante el embarazo para determinación de resistencias?

(0= No, 1=si): .

¿Cambio de TAR durante gestación? (0= No, 1=si):

Motivo de cambios:

.....  
 .....  
 .....



**OTROS DATOS SEGUIMIENTO EMBARAZO**

Otras enfermedades durante el embarazo, edad gestacional de aparición,  
describir.....

Otras infecciones durante el embarazo (hepatitis, ETS, neumonía, TBC, sepsis, abscesos),  
edad gestacional aparición.....

Otros tratamientos recibidos durante el  
embarazo:.....

    Profilaxis infecciones oportunistas:.....

¿Se ha diagnosticado una malformación congénita?

    No, si, edad gestacional aparición..... sem,  
describir.....

¿IVE en esta gestación? (0= No, 1=si) Indicación del IVE .....

    Edad gestacional del IVE ..... sem

    Anatomía patológica feto y placenta (describir).....

Patología gestacional en este embarazo (0= No, 1=si). Señalar lo que corresponda. Edad  
gestacional de aparición.

APP                                      P. pretérmino

RPM pretérmino                      Feto muerto anteparto.

Corioamnionitis                      Sepsis neonatal

Preeclampsia                          Diabetes gestacional

Hemorragia del tercer trimestre

Otros.....

**DATOS DEL PARTO:**

Fecha del parto:...../...../.....

Via del parto(1=Cesárea electiva, 2=Cesárea en el curso del parto, 3=Vaginal eutócico, 4=Vaginal instrumentado, 5=Nalgas.):.....

Tipo de parto,(1=Único, 2=Gemelar, 3=Triple o más, 9=desconocido):.....

Patología intraparto: Abruption

Prolapso

Sufrimiento fetal agudo

Rotura prematura de membranas

Corioamnionitis

Otras:.....

**Datos de la madre en el parto:**

Situación clínica por HIV de la madre,(Clasificación de los CDC):.....

Linfocitos CD4 de la madre en el parto:...../mm<sup>3</sup>Carga viral de la madre en el parto:.....copias/mm<sup>3</sup>

Amniorrexia antes periodo expulsivo,(=No, Si, desconocido). T° de bolsa rota.....min.

Duración de la dilatación (minutos).....

Duración del expulsivo (minutos).....

Características del líquido amniótico (claro, teñido)

¿fiebre intraparto? Si, no

Tratamiento antirretroviral en el momento del parto,( No, Si, Rechazado, Desc.)

Fármaco o fármacos	Vía	Pauta	Dosis
AZT ó ZDV(0=No, 1=Si, 2=rechazado 9=desc.)	_____	_____	_____
ddI(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	_____	_____	_____
ddC(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	_____	_____	_____
3TC(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	_____	_____	_____
d4T(0=No, 1=Si, 2=rechazado, 9=desconocido)	_____	_____	_____
Abacavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
Nevirapina(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
Efavirenz (0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
Saquinavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
(especificar tipo de Saquinavir:.....)			
Indinavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
Ritonavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
Nelfinavir(0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
_____ (0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____
_____ (0=No, 1=Si, 2=rech. 9=desc.)	_____	_____	_____

Reacciones adversas:.....

**Datos del recién nacido en el parto:**

Peso: .....gr.

Longitud: .....cm.

Perímetro craneal: .....cm.

Test de Apgar: 1º min, 5º min: ...../.....

Edad gestacional en el parto: .....sem.

Patología neonatal ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

Especifiquela: .....

Malformaciones ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

Especifiquelas: .....

Síndrome de abstinencia ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

Especifique drogas: .....

**PUERPERIO**

Días de ingreso hospitalario desde parto: .....

Puerperio : (0=normal; 1=patológico).....

Patología: Hemorragia puerperal:

¿Ha precisado transfusión sanguínea?..... N° de unidades utilizadas:.....

Restos puerperales

Dehiscencia de sutura ( episiotomía/ laparotomía)

Fiebre puerperal: Causa:.....

Antibioterapia utilizada:.....

Duración de tratamiento:.....

Otra patología:

Describir.....

.....

.....

.....

.....

Otros tratamientos: .....

¿Ha precisado reingreso hospitalario?.....

Causa:.....

Tratamientos utilizados:.....

Días de ingreso hospitalario: .....

**COHORTE DE NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS HIJOS DE GESTANTES SEROPOSITIVAS  
EXPUESTOS A TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (a rellenar por Servicio de Pediatría)**

**A. DATOS DE FILIACIÓN DEL RECIEN NACIDO:**

Nombre: \_\_\_\_\_

Apellidos: \_\_\_\_\_

Sexo (0=Femenino 1=Masculino):.....☐

Fecha de Nacimiento:.....\_/\_/\_

Hospital de nacimiento: \_\_\_\_\_

Nº Historia clínica:.....

**Datos del recién nacido en el parto:**

Peso: .....gr.

Longitud: .....cm.

Perímetro craneal: .....cm.

Test de Apgar: 1º min, 5º min: ...../.....

Edad gestacional en el parto: .....sem.

Patología neonatal ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

Especifíquela: \_\_\_\_\_ -

Malformaciones ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

Especifíquelas: \_\_\_\_\_

Síndrome de abstinencia ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

Especifique drogas: \_\_\_\_\_

Confirmación virológica ( PCR-Cocultivo HIV) ( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

¿ Ha recibido tratamiento antirretroviral en las primeras 48 h. de vida?

( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):.....

¿ Ha recibido tratamiento antirretroviral después de las primeras 48 h. de vida?

( 0= No, 1=Si, 9=desconocida):..

**ANEXO 2:**

**CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD DE ALTERACIONES DE  
LABORATORIO/ACONTECIMIENTOS ADVERSOS SEGÚN LA  
PUNTUACIÓN DEL ACTG MODIFICADA.**

ITEM	TOXICIDAD GRADO 1	TOXICIDAD GRADO 2	TOXICIDAD GRADO 3	TOXICIDAD GRADO 4
<b>HEMATOLOGIA</b>				
Hemoglobina	8'0-9'4 g/dL	7'0-7'9 g/dL	6'5-6'9 g/dL	<6'5 g/dL
Recuento absoluto de neutrófilos	1.000-1.500/mm <sup>3</sup>	750-999/mm <sup>3</sup>	500-749/mm <sup>3</sup>	<500/mm <sup>3</sup>
Recuento absoluto de leucocitos	2001-3000/mm <sup>3</sup>	1501-2000/mm <sup>3</sup>	1.001-1.500/mm <sup>3</sup>	<1.000/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	75.000-99.000/mm <sup>3</sup>	50.000-74.999/mm <sup>3</sup>	20.000-49.999/mm <sup>3</sup>	<20.000/mm <sup>3</sup> o petequias difusas
Tiempo de protrombina (TP)	1'0-1'25 X límite normal superior	>1'25-1'5 X límite normal superior	>1'5-3'0 X límite normal superior	>3 X límite normal superior
Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (APTT)	>1'0-1'66 X límite normal superior	>1'66-2'33 X límite normal superior	>2'33-3 X límite normal superior	>3 X límite normal superior
Fibrinógeno	0'75-0'99 X límite normal inferior	0'50-0'74 X límite normal inferior	0'25-0'49 X límite normal inferior	<0'25 X límite normal inferior
Productos de degradación del fibrinógeno	20-40 µg/ml	41-50 µg/ml	51-60 µg/ml	>60 µg/ml
Metahemoglobina	5-10'0%	10'1-15%	15'1-20%	>20%
<b>ENZIMAS</b>				
ASAT (SGOT)	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
ALAT (SGPT)	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
GGT	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
Fosfatasa alcalina	1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
Amilasa	1'1-1'5 X límite normal superior	>1'5-2'0 X límite normal superior	>2'0-5'0 X límite normal superior	>5'1 X límite normal superior
Creatín Fosfokinasa (CPK)	>1'0-2'0 X límite normal superior	>2'0-4'0 X límite normal superior	>4'0-6'0 X límite normal superior	>6'1 X límite normal superior

ITEM	TOXICIDAD GRADO 1	TOXICIDAD GRADO 2	TOXICIDAD GRADO 3	TOXICIDAD GRADO 4
<b>BIOQUIMICA (Cont.)</b>				
Hipoglucemia	55-64 mg/dL	40-54 mg/dL	30-39 mg/dL	<30 mg/dL O cambio del estado mental O coma
Hiper glucemia: (sin ayuno ni diabetes previa)	116-160 mg/dL	161-250 mg/dL	251-500 mg/dL	>500 mg/dL O cetoacidosis O crisis epilépticas
Hiperbilirrubinemia	>1'0-1'5 X límite normal superior	>1'5-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5 X límite normal superior
Nitrógeno uréico sanguíneo (BUN)	>1'25-2'5 X límite normal superior	>2'5-5 X límite normal superior	>5'0-10 X límite normal superior	>10 X límite normal superior
Creatinina	>1'0-1'5 X límite normal superior	>1'5-3'0 X límite normal superior	>3'0-6 X límite normal superior	>6 X límite normal superior o precisa diálisis
Lactato sérico	>1'0-2'0 X límite normal superior	>2'0-3'0 X límite normal superior	>3'0-3'9 X límite normal superior	>4'0 X límite normal superior
Albúmina	>1'0-1'5 X límite normal superior	>1,5-2'0 X límite normal superior	>2'0-5'0 X límite normal superior	>5 X límite normal superior
Triglicéridos	LSN-399 mg/dL LSN-4'5 mmol/l	400-750 mg/dL 4'51-8'5 mmol/l	751-1200 mg/dL 8'51-13'50 mmol/l	>1200 mg/dL >13.50mmol/l
Colesterol	>1'0-1'3 X límite normal superior	>1,3-1'6 X límite normal superior	>1'6-2'0 X límite normal superior	>2'0 X límite normal superior
<b>ANALISIS DE ORINA</b>				
Proteinuria	1 + O <0'3% O <3 g/L O 200 mg-1 g de pérdida/día	2-3 + O 0'3-1'0% O 3-10 g/l O 1-2 g de pérdida/día	4 + O >1'0% O >10g/l O 2-3'5 g de pérdida/día	>3'5 g de pérdida/día O Síndrome nefrótico
Hematuria	Microscópica solamente	Franca, sin coágulos	Franca + coágulos	Obstruictiva o precisa transfusión

GASTROINTESTINAL				
Náuseas	Molestias leves; transitorias; mantiene una alimentación razonable	Molestias moderadas, disminución de la ingesta durante < 3 días	Molestias severas, mínima toma de alimentos durante 3 o más días	Precisa hospitalización
Estreñimiento	Leve	Moderado	Grave	Distensión con vómitos
Dolor abdominal	molestia leve; no limita la actividad	molestia leve-moderada; no precisa tratamiento	dolor moderado; precisa tratamiento	dolor grave; precisa hospitalización
Vómitos	Emesis leve o transitoria; 2-3 episodios en 24 h O episodios que duran menos de 1 semana	Moderados o persistentes; 4-5 episodios en 24 h O vómitos durante 1 o más semanas	Vómito intenso de todos los alimentos o líquidos en 24 h o hipotensión ortostática o precisa tratamiento IV	Shock hipotenso U hospitalización para tratamiento IV
Diarrea	Leve o transitoria; 3-4 deposiciones líquidas al día O diarrea leve durante menos de 1 semana	Moderada o persistente. 5-7 deposiciones líquidas en 24 h O diarrea durante 1 o más semanas	Diarrea sanguinolenta O hipotensión ortostática O > 7 deposiciones líquidas /día O precisa tratamiento IV	Shock hipotenso U hospitalización
Molestias orales / disfagia	Molestias leves, sin dificultad para tragar	Dificultad para tragar pero capaz de comer y beber	Incapaz de tragar alimentos sólidos	No puede beber líquidos. Necesita líquidos IV
OTROS PARAMETROS				
Fiebre oral, > 12 horas	37'7-38'5°C O 100'0-101'5°F	38'6-39'5°C O 101'6-102°F	39'6-40'5°C O 103-105°F	>40'5°C O >105°F
Cefalea	leve, no tratamiento	mod; O tratamiento analgésico no narcótico	grave O responde a tratamiento narcótico inicial	intratable, O necesita tratamiento narcótico de repetición
Fatiga	actividad normal reducida <25%	actividad normal reducida 25-50%	Actividad normal reducida >50%; no puede trabajar	incapaz de cuidarse a sí mismo
Reacción alérgica	prurito con/sin rash	urticaria localizada	urticaria generalizada, angioedema	anafilaxia
Dermatitis / Rash / Cutánea	eritema, Prurito	erupción cutánea maculopapular difusa O descamación seca	Vesiculación O descamación húmeda O ulceración	dermatitis exfoliativa O compromiso de la membrana mucosa O eritema multiforme O sospecha de Stevens-Johnson O necrosis que requiere cirugía
Reacción local (tratamiento parenteral 2º no vacuna ni prueba cutánea)	Eritema	Induración <10 mm O inflamación O flebitis	Induración > 10 mm O ulceración	necrosis cutánea

**ANEXO 3:**  
**CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ANALÍTICO**  
**DEL NIÑO.**



- **0-48 horas vida:**

Historia clínica madre-niño

Exploración

PCR RNA -VIH

Citomegalovirus en orina

*Iniciar profilaxis ARV*

- **15-21 días:**

Eventos

Medicación antirretroviral.

Exploración

Hemograma

Bioquímica, incluyendo transaminasas.

PCR-RNA VIH

Cultivo CMV en orina (si negativo el previo)

Serología Infección connatal,

Madre con VHC (+)\*: Serología y PCR de hepatitis C

OTOEMISIONES A LAS 6 SEMANAS

- **6-8 semanas**

Eventos

Tratamiento antirretroviral recibido.

Exploración

Hemograma

Bioquímica

PCR RNA-VIH

\*Serología y PCR cualitativa y/o RNA-VHC

- **3 meses**

Eventos

Exploración

Hemograma

Bioquímica

PCR RNA-VIH

- **6 meses**

Eventos

Exploración

Hemograma

\*Serología y PCR hepatitis C

- **12 meses**

Eventos

Exploración

Serología VIH

Serología hepatitis C si serología previa (+) de la madre. Si PCR previa a los 6 meses positiva, repetir.

Respuesta a vacuna de Hepatitis B

Mantoux

Cultivo de CMV en orina. Sólo si previo (-)

- **18 meses**

Eventos

Exploración

Serología VIH

\*Serología hepatitis C (y PCR)

- **24 meses**

Eventos

Exploración

Mantoux

Cultivo de CMV en orina. Sólo si previo (-)

Serología hepatitis C.

Confirmación de ausencia de infección

- **CONTROLES SUCESIVOS ANUALES HASTA LOS 5 AÑOS**

Eventos

Exploración

Mantoux

Cultivo de CMV en orina. Sólo si previo (-)

